

1961

O. Wiegel.  
4



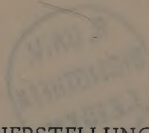


Dekan: Prof. Dr. med. Dr. K. Lang

Referent: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Korreferent: Prof. Dr. med. E. Keining

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Mai 1961

  
GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64 - 66

MEINER MUTTER



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                                                                             | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung und Literaturüberblick . . . . .                                                                                                                              | 1     |
| 1. Das zyklische Haarwachstum bei der Maus . . . . .                                                                                                                        | 1     |
| a) Veränderungen im Haarfollikel während des Haarzyklus .                                                                                                                   | 3     |
| b) Veränderungen in Epidermis, Corium und subkutanem<br>Fettgewebe während des Haarzyklus . . . . .                                                                         | 7     |
| c) Die mitotische Aktivität während des Haarzyklus . . . . .                                                                                                                | 8     |
| 2. Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf das Haar-<br>wachstum und die mitotische Aktivität der Epidermis und des<br>Haarfollikels . . . . .                         | 10    |
| a) Theorien der Wirkungsweise der Nebennierenrindenhor-<br>mone auf das Haarwachstum und die mitotische Aktivität<br>in Epidermis und Haarfollikel . . . . .                | 12    |
| 3. Grundlagen für die Technik und die Anordnung der Versuche                                                                                                                | 15    |
| a) Die Synchronisation des Haarzyklus . . . . .                                                                                                                             | 15    |
| b) Die Colchizinmethode . . . . .                                                                                                                                           | 16    |
| II. Eigene Versuche . . . . .                                                                                                                                               | 16    |
| III. Ergebnisse . . . . .                                                                                                                                                   | 18    |
| a) Serie I . . . . .                                                                                                                                                        | 18    |
| b) Serie II . . . . .                                                                                                                                                       | 19    |
| c) Serie III . . . . .                                                                                                                                                      | 20    |
| IV. Diskussion . . . . .                                                                                                                                                    | 21    |
| 1. Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die mitotische<br>Aktivität: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus<br>der Literatur bekannten . . . . .                | 21    |
| 2. Vergleichende Betrachtung der Wirkung von Cortison, Pred-<br>nisolon und Desoxycorticosteron auf die mitotische Aktivi-<br>tät und auf den Kohlehydrathaushalt . . . . . | 24    |

|                                                                                                                             | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3. Die Wirkung von Nebennierenrindenhormonen in Abhängigkeit von Zeit und applizierten Dosen . . . . .                      | 25    |
| 4. Einfluß äußerer Faktoren auf die mitotische Aktivität . . . . .                                                          | 27    |
| a) Temperatur . . . . .                                                                                                     | 27    |
| b) Fütterung . . . . .                                                                                                      | 29    |
| 5. Vergleichende Betrachtung über Glykogengehalt der Haarfollikel und ihre mitotische Aktivität . . . . .                   | 30    |
| 6. Versuch einer Deutung der Wirkungsweise der Nebennierenrindenhormone auf die mitotische Aktivität im Haarbulbus. . . . . | 32    |
| V. Zusammenfassung . . . . .                                                                                                | 33    |
| VI. Tabelle. . . . .                                                                                                        | 35    |
| VII. Graphische Darstellungen . . . . .                                                                                     | 40    |
| VIII. Literaturverzeichnis . . . . .                                                                                        | 40    |

## I. EINLEITUNG UND LITERATURÜBERBLICK

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf das Haarwachstum der Maus. Da die Haarbildung nichts anderes als eine holokrine Drüsensekretion darstellt (91), besteht zwischen Mitosenzahl und Haarwachstum eine direkte Relation. Die Zahl der Mitosen in der Haarmatrix liefert so einen guten Anhalt in der Beurteilung des Haarwachstums.

Auf Grund von Mitosezählungen im Haarbulbus nach Verabreichung von Cortison, Prednisolon und Desoxycorticosteron soll der stimulierende oder hemmende Effekt dieser Substanzen überprüft werden.

In den folgenden Ausführungen wird ein kurzer Überblick über die Veränderungen in der Haut und ihrer Anhangsgebilde während des Haarwachstumszyklus, gegeben, soweit es für das Verständnis der Versuche und ihrer Anordnung notwendig erscheint.

### 1. Das zyklische Haarwachstum bei der Maus

Eine Funktion der Haut ist nach CHASE (46) die Produktion der Haare. Obwohl sie als Angangsgebilde der Haut zu betrachten sind, werden sie im Gegensatz zu dieser nicht kontinuierlich produziert, sondern sind in ihrer Bildung und Ausstoßung deutlich einem zyklischen Verlauf unterworfen (46, 85).

Kein Follikel kann kontinuierlich Haare bilden. Zeiten aktiven Wachstums, während denen Haare heranwachsen, wechseln mit Zeiten, in denen der Follikel in Ruhe verbleibt, ab. Wachstumsphase und Ruhephase bilden zusammen einen Haarwachstumszyklus.

Diese Feststellung trifft ganz generell für die Haarfollikel jeder Tierart zu, jedoch bestehen erhebliche Unterschiede in der Synchronisation des Haarwachstums. So durchläuft zum Beispiel beim Menschen und beim Meerschweinchen jeder Follikel unabhängig von den benachbarten seinen eigenen Zyklus (45). Im Gegensatz zu Maus, Ratte, Hamster und Kaninchen ist also kein synchrones Haarwachstum vorhanden. Als mögliche Ursache führt CHASE (46) den

unterschiedlichen Abstand zwischen den einzelnen Haarfollikeln an. Er konnte im Experiment nachweisen, daß bei einem Follikelabstand von  $1/2 - 1/3$  mm oder noch weniger eine gegenseitige Induktion der Follikel stattfindet und daraus eine Haarwachstumswelle resultiert. Während nun bei den meisten Säugetieren eine jahreszeitliche Mauserung des Haarkleides stattfindet, ist der Wechsel bei den oben aufgeführten Tieren häufiger und von der Jahreszeit unabhängig, außerdem betrifft sie nicht das ganze Haarkleid, sondern verläuft wellenförmig nach einem bestimmten Schema über den Körper (40, 49, 54, 63, 65, 70, 71, 90).

Nach BORUM (13) beginnt die Ausbreitung des ersten Haarkleides der Maus im Bereich des Rückens. Zwei bis drei Tage nach der Geburt sind die ersten Haare in der Kopf-, Hals- und Rückenregion zu erkennen. Im Bereich des Kinns und über dem Abdomen erscheinen sie am 5. und 8. Lebenstag. Am 8. bis zum 10. Tag kann man eine deutliche Grenzlinie zwischen dem jetzt sehr dichten Fell des Rückens und den etwas feineren Haaren des Abdomens wahrnehmen. Am 12. Tag nach der Geburt ist das erste Haarkleid vollständig und das Wachstum beendet (13).

Die zweite Haarwachstumswelle oder Haargeneration beginnt am 29. bis 32. Tage und nimmt jetzt im Gegensatz zur ersten Welle ihren Ausgangspunkt von der ventralen Seite im Bereich des Kinns, breitet sich von hier über Brust und Bauch aus und erreicht zum Schluß den Rücken.

Bei Ratten liegen ähnliche Verhältnisse vor (38, 52, 90). Auch bei ihnen erfolgt das Haarwachstum, wie schon erwähnt, zyklisch. Doch erscheinen die ersten Haare im Bereich des Rückens erst am 7. Tage und die Vervollständigung des Haarkleides ist im Gegensatz zur Maus erst am 21. Lebenstag erreicht. Wenn zwar auch eine zeitliche Verschiebung des Auftretens der Haare besteht, so ist jedoch der Modus der Ausbreitung des Haarwachstums derselbe, nicht nur für die erste Haargeneration, sondern auch für die zweite, die ebenfalls vom Abdomen auf den Rücken übergreift. Die Haare des zweiten Zyklus sind im Gegensatz zu denen des ersten größer aber schmaler (38, 81). Alle weiteren Haargenerationen zeigen grundsätzlich denselben Verlauf der Wachstumswelle (13, 38, 54). So kann man zusammenfassend sagen, die erste Haarwachstumswelle beginnt am Rücken, breitet sich von hier über Brust und Abdomen weiter aus, während nun die zweite und jede folgende Welle den entgegengesetzten Weg vom Abdomen aus beginnend und zum Rücken hin fortschreitend, nimmt.

Aus dieser Darstellung wird bereits deutlich, daß sich jeweils nur die Haar-

follikel eines begrenzten Areals in der gleichen Phase befinden, während für Haare verschiedener Regionen Phasenverschiedenheit besteht. Dies trifft aber nur für die Zeiten aktiven Wachstums zu, da im Telogen (Ruhephase) diese Phasenverschiedenheit weitgehend ausgeglichen wird, wenigstens im Verlauf der ersten zwei bis drei Haargenerationen. Später verwischen sich die Grenzen zwischen den einzelnen Haarwachstumswellen, so daß nach einer Beobachtung von CHASE (45) die Ränder einer fortschreitenden Wachstumswelle zerkerbt sind und Inseln neuen Haarwachstums regellos über das alte Haarkleid zerstreut gefunden werden können.

#### a) Veränderungen im Haarfollikel während des Haarzyklus

Wie bereits erwähnt wurde, unterliegt der Haarfollikel während des Zyklus erheblichen Veränderungen, die näher beschrieben werden sollen.

DRY (54) teilte auf Grund von Studien über die Haarentwicklung bei der Maus den Haarwachstumszyklus in drei Stadien ein. Da sie eine genauere Beurteilung erlauben, wurde diese Unterteilung von den meisten Autoren übernommen.

1. Das ANAGEN ist die Phase stärkster aktiver Zellproliferation, gekennzeichnet durch die höchste mitotische Aktivität, die der Follikel während des Zyklus überhaupt erreichen kann. Während dieses aktiven Haarwachstums-Stadiums wird zunächst der Haarbulbus und später das Haar gebildet.
2. Das CATAGEN ist ein kurzes Übergangsstadium zwischen Wachstums- und Ruhephase. Es ist gekennzeichnet durch das Aufhören jeglicher mitotischer Aktivität im Bulbus und der Bildung des Kolbenhaares und des neuen Haarkeimes.
3. Das TELOGEN ist das Ruhestadium des Kolbenhaares und die Zeit vollkommener Inaktivität des Bulbus. Beendet wird das Telogen durch das Wiedereinsetzen der mitotischen Aktivität im neuen Haarkeim.

Das Anagen ist also die Wachstumsphase, das Catagen das Übergangsstadium zwischen Wachstums- und Ruhephase und das Telogen die Ruhephase (45).

Nach FRASER (62), GIBBS (65) und JOHNSON (81) beginnt die Entwicklung des ersten Follikels bei Mäusen und Ratten am 17. Tag der Tragzeit und am 20. Tag sollen Bulbus und Papille ausgebildet sein, während HARDY (72) den Follikel bei der Maus am 14. Tag und die Papille am 16. Tag der Tragzeit sah.

Jedoch geben diese Autoren übereinstimmend an, daß bis zu vier Tagen nach der Geburt noch weitere Follikel angelegt werden können. Als erstes findet sich eine Anhäufung von Zellen in der Malpighi'schen Schicht der Epidermis, die sich bald zu einem soliden zylindrischen Strang verdichtet und nach unten wächst. Etwa zur selben Zeit haben sich die Zellen der Dermis zur dermalen Papille zusammengelagert, der epitheliale Strang oder die Epithelknospe stülpt sich an Ihrem unteren Ende ein und umwächst die vorgebildete dermale Papille bis auf eine schmale Öffnung am unteren Ende, durch die die dermale Papille mit dem umgebenden Gewebe in Verbindung tritt. Der die Papille umhüllende Teil des Follikels ist der Bulbus. Die basalen Zellen des Bulbus, die der dermalen Papille kappenförmig aufsitzen, vermehren sich durch die lebhaft mitotische Zellteilung, werden hochgeschoben, verhornen und trennen durch Hochwachsen als ein verhornter Konus die peripheren Zellen des epithelialen Stranges von dem Follikelkern (40,45). Der bis zur späteren Einmündungsstelle der Talgdrüse aufwärts wachsende keratinisierte Konus bildet die innere und die peripheren Zellen des Epithelstranges die äußere Haarscheide, die im Gegensatz zur ersteren in ständiger Verbindung mit den unteren Lagen der Epidermis verbleibt. Die Haarspitze wird von den Zellen über der dermalen Papille gebildet, später übernehmen die tiefer gelegenen Zellen die Weiterbildung. Das nun langsam hochwachsende Haar durchbricht den Konus der inneren Scheide, anschließend den Rest des ursprünglichen Epithelstranges und tritt endlich durch die schon vorgebildete, mit einem Saum verhornter Zellen umgebene Follikelöffnung an die Oberfläche, nachdem der diese Öffnung verschließende Hornpropf ausgefallen ist (45).

Ein Querschnitt durch den Follikel etwas oberhalb des Bulbus gelegen, weist von außen nach innen betrachtet folgende Schichten auf: Die äußere Wurzelscheide, an die sich die innere Wurzelscheide mit ihren drei Lagen, der Henle'schen und der Huxley'schen Schicht anschließt und gegen das Haar durch eine Cuticula abgegrenzt ist; das Haar selbst zeigt ebenfalls eine Cuticula, an die sich dann zentral die Rinde und das Mark des Haares anfügen (72). Nach CHASE (45) ist die gegebene Beschreibung der Haarentwicklung sehr wahrscheinlich nicht nur für die Maus und die Ratte, sondern auch für das Meerschweinchen und den Menschen zutreffend.

Da das Anagen als die Phase starker Proliferation auch die umfassendsten morphologischen Veränderungen zeigt, unterteilen CHASE et al. (43) diese Wachstumsphase in sechs weitere Abschnitte.

Der Beginn des Haarwachstums differiert um etwa 2-3 Tage, somit befinden sich nicht alle Follikel im gleichen Stadium und eine exakte Zuordnung ist dann nur durch eine genaue morphologische Beschreibung möglich.

## Anagen I

Nach einem durch mechanische Epilation von Kolbenhaaren induzierten neuen Haarzyklus beginnt es am 1. oder 2. Tag. Die Zellen des Haarkeims oder der Keimplatte, die gewöhnlich durch eine einfache Lage sehr breiter Zellen dargestellt wird, beginnen sich lebhaft zu teilen und stülpen sich ein.

## Anagen II

Wächst die Keimplatte weiter nach unten und das sich stärker einstülpende untere Ende ist der Beginn der Papillencavität. Zu dieser Zeit wird auch die innere Scheide als eine dünne verhornte Lage, die die dermale Papille umhüllt, angelegt.

## Anagen III

Die innere Scheide hat sich zugespitzt und beginnt sich durch die Öffnung der äußeren Scheide zu schieben. Die Papillenkavität ist an der Basis eng, in der Mitte und am oberen Ende weit. Die ursprüngliche Keimplatte ist durch Proliferation von Matrixzellen zu dem eigentlichen Bulbus geworden.

Während des Anagen III, das 3-4 Tage nach Rupfen auftritt, erscheinen die ersten Pigmentzellen in fünf Lagen um die Basalzellen nahe der Spitze und des oberen Drittels der Papillenkavität. Der Follikel wächst weiter nach unten.

## Anagen IV

Das Anagen IV ist sechs Tage nach mechanischer Epilation erreicht. Der Haarschaft ist gebildet, das Haar deutlich in Mark und Rinde getrennt. Die Cuticula der inneren Scheide und die angrenzende Cuticula des Haarschaftes sind erkennbar, die Haarspitze steht über dem Ausführungsgang der Talgdrüsen. Die Papille hat sich verschmälert und gestreckt. Nach CHASE et al. (48) liegt im Anagen IV die Basis des Bulbus mit 500  $\mu$ m am tiefsten in der Subkutis und tritt nach diesen Autoren nicht mehr tiefer. Die Beobachtungen über die Längenausdehnung des Follikels und ihre zeitliche Einordnung sind uneinheitlich. Nach BULLOUGH und LAURENCE (37) befindet sich der Follikel zwischen dem Anagen IV und VI am tiefsten unter der Hautoberfläche und hat seine Länge um etwa das Sechsfache gegenüber dem ruhenden Follikel vergrößert. CHASE (45) gibt dagegen etwa das Dreifache an. Nach exakten Messungen des Haarfollikels (Maus) während eines durch mechanische Epilation induzierten Zyklus gibt Hans OHNACKER (95) ein weiteres Tieferwachsen des

Follikels bis zum 14. Tag nach Epilation an (genau bis zur Mitte des Anagen IV). Der ausgewachsene Follikel hat sich um das Fünffache gegenüber dem ruhenden Follikel vergrößert.

## Anagen V

Im Anagen V, das vom 6. bis zum 3. Tag dauert, erreicht das Haar die Hautoberfläche, die Papillenkavität wird komprimiert und liegt etwas exzentrisch, der Bulbus zeigt in diesem Stadium seinen größten Durchmesser.

## Anagen VI

Das Anagen VI dauert bei der Maus 3 bis 9 Tage; während dieser Zeit findet nur noch substantielles Wachstum statt, d.h. laufende Haarneubildung. Beim Menschen verbleibt das Haar für zwei oder mehr Jahre in diesem Stadium (45).

## CATAGEN

Mit dem Aufhören der mitotischen Aktivität ist das Anagen beendet und das Catagen, die kurze Übergangsphase zwischen Wachstums- und Ruhephase beginnt. Nach DRY (54) ist es charakterisiert durch das Aufhören jeglicher mitotischer Aktivität in den Matrixzellen des Bulbus. Nach CHASE et al. (48) hören auch die dendritischen Zellen auf, Pigment zu bilden. Das endgültige Kolbenhaar ist geformt, die Papille rundet sich, die innere Wurzelscheide bis zur Einmündung der Talgdrüse wird aufgelöst, der Bulbus und die untere äußere Wurzelscheide werden zu einem epithelialen Sack umgewandelt, der durch die Glasmembran und das sich verdickende umgebende Gewebe komprimiert wird. Der Haarkeim des nächsten Haares ist als eine Zellage des Haarschaftes erkennbar.

Während der Catagen-Phase verkürzen sich die Follikel und rücken bis auf einen Abstand von 250  $\mu$ m zur Hautoberfläche vor. Nach etwa zwei Tagen schließt sich an die Catagen-Phase die Telogen-Phase oder Ruhephase an, während der das Kolbenhaar in dem jetzt inaktiven Follikel verbleibt.

Nach CHASE et al. (48) und BUTCHER (33) erstreckt sich das Telogen von etwa dem 21. Tag bis gegen den 30. Tag, um den nach denselben Autoren die Ruhephase durch das Wiederauftreten der mitotischen Aktivität im Follikel beendet wird. Während der ersten drei Follikelgenerationen umfaßt das Telogen etwa 10 Tage, bei älteren Tieren unter Umständen Monate (43).

Die Entwicklung jeder neuen Haargeneration beginnt grundsätzlich in derselben Art und Weise, lediglich geht jetzt die Entwicklung nicht mehr von einer Einstülpung der Malpighi'schen Schicht, sondern von einer seitwärts dem Haarschaft anliegenden Zellanhäufung aus (48).

Über den Ursprung der neuen Papille herrschen noch Unklarheiten, nach DRY (54) wird sie von der Basis des alten Follikels gebildet, WOLBACH (116) und SEGALL (102) glauben, daß sie aus den Überresten, dem sogenannten Papillenrest gebildet wird. BRAUN-FALCO und THEISEN (16) bestätigen diese Auffassung, da nach vollkommener chemischer Zerstörung der Papille keine Bildung einer neuen Haargeneration erfolgt, neues Haarwachstum aber nur bei teilweiser Zerstörung der Papille sichtbar wird.

#### b) Veränderungen in Epidermis, Corium und subkutanem Fettgewebe während des Zyklus

BUTCHER (38) und DAVID (51) beschrieben erstmalig Veränderungen an der Haut der Maus während des Haarzyklus. DURWARD und RUDALL (57) sahen zu Beginn des Haarzyklus eine Verdickung der Haut, die im wesentlichen das Corium und die Subkutis betrafen.

Ausgedehnte Untersuchungen von CHASE et al. (47) ergaben in den frühen Stadien des Zyklus im Anagen I-III eine Verdickung der Epidermis gegenüber dem Telogen. Sie wurde durch die erhöhte mitotische Aktivität der basalen Zellen der Epidermis, die mit einer erhöhten mitotischen Aktivität der äußeren Wurzelscheide verbunden ist, erklärt. Gleichzeitig nehmen Subkutis und Corium an Dicke zu. Am 5. Tag des Zyklus erreicht die Epidermis (38) ihre größte Dickenzunahme, während sie dann am 6. Tag, also am Ende des Anagen II, ganz plötzlich wieder die Höhe des Telogen erreicht; damit ist eine starke Reduzierung der mitotischen Aktivität (96) verbunden. Dagegen verdickt sich das Corium auf etwa die Hälfte, die Subkutis um das Zwei- bis Dreifache ihres ursprünglichen Ausmaßes. Im Anagen IV erreicht die Follikelbasis ihren größten Abstand von der Hautoberfläche, die Epidermis ist jetzt dicker als während des Telogen, Corium- und Subkutisdicke verändern sich während der späteren zwei Drittel des Anagen nicht mehr. Im Catagen wird der Follikel sehr schnell verkürzt, ebenso nimmt das Corium und die Subkutis wieder an Dicke ab, die Epidermis dagegen zeigt eine geringe Dickenzunahme.

CHASE et al. (47) schreiben die Dickenzunahme des Corium und der Subkutis nicht der mitotischen Aktivität zu, sondern einer vermehrten Fetteinlagerung

in die Subkutis und die Verdickung des Corium einem Anwachsen der Blut- und Gewebsflüssigkeitsversorgung. BUTCHER und GROKOEST (41) sahen eine Gewebsflüssigkeitszunahme kurz vor Beginn des aktiven Wachstums im Corium und eine Verringerung vor der Ruhephase. Die Annahme von CHASE et al. (47), daß die zunehmende Vaskularisierung die Dickenzunahme der Dermis bedinge, wird durch die Beobachtungen von HADDOW et al. (70,71), DURWARD und RUDALL (56) und MOTTRAM (94) weitgehend gestützt. Sie sahen eine zunehmende Vaskularisierung in der Umgebung aktiv werdender Follikel, die nach einer Beobachtung von MOTTRAM (94) sehr wahrscheinlich auf Kosten der Epidermis geht. So zeigt eine Warze Rückbildungsvorgänge, sobald die unter ihr befindlichen Follikel zu wachsen beginnen und von einem reichen Kapillarnetz umspinnen werden. Die Verringerung der Blutversorgung könnte die Verdünnung der Epidermis zu dieser Zeit erklären. Die Verbreiterung der Subkutis erklären BORODACH und MONTAGNA (12) rein mechanisch durch Verdrängung der Fettschicht durch die tieferwachsenden Follikel, das ist aber nicht der Fall. BRAUN-FALCO und FRENZ (15) stellten durch quantitative Fettbestimmungen fest, daß das subkutane Fettgewebe mit Beginn eines neuen Haarzyklus eine echte Zunahme erfährt.

#### c) Die mitotische Aktivität während des Haarzyklus in Epidermis und Follikel

Die mitotische Aktivität der Epidermis ist erheblichen täglichen Schwankungen unterworfen. Sie wurde von ORTIZ-PICON (47), CARLETON (43), BLUMENFELD (9,10) und COOPER und FRANKLIN (50) beschrieben. Die Angaben dieser Autoren sind wenig übereinstimmend. Genauere und eingehendere Untersuchungen machte BULLOUGH (19,21). Er fand zwei Gipfel hoher mitotischer Aktivität, einen um 14 Uhr, den anderen um 6 Uhr morgens. Weiter konnte er zeigen (20), daß erhöhte körperliche Bewegung mit einer niedrigen mitotischen Aktivität verbunden ist, während in körperlicher Ruhe, wie zum Beispiel im Schlaf, die mitotische Aktivität anzusteigen pflegt. Den Gipfel um 14 Uhr erklärt BOULLOUGH (21) durch den Mittagsschlaf der Mäuse.

Eine unbedingte Abhängigkeit von der Temperatur konnte für die mitotische Aktivität nicht nachgewiesen werden (22), die Körpertemperatur der Mäuse war während des Schlafes und hoher mitotischer Aktivität erniedrigt; im Experiment ergab sich jedoch bei tiefer Außentemperatur eine Verminderung. Umgekehrt ließ sich bei hoher Außentemperatur bis 38°C (höhere Tempera-

turen erzeugten einen Schock) keine Änderung der Mitoserate feststellen. Auch kann die mitotische Aktivität nicht allein vom Blutzuckerspiegel abhängen (21), da nach Einspritzungen von Glukose oder Stärke nicht immer eine Erhöhung nachweisbar war.

Die Mitoserate in der Epidermis während eines Haarzyklus der Maus wurde von Helmut OHNACKER (96) beschrieben: er fand die höchste mitotische Aktivität in der Epidermis am 2. Tag eines durch mechanische Epilation induzierten Haarzyklus. Bis zum 6. Tag fiel die Mitoserate stark ab, während zur selben Zeit die Mitoserate im Haarbulbus, bzw. in der Haaratrix zunahm (95). Während sich nun die Mitoserate im Haarbulbus stetig bis zum 12. Tag erhöht, fällt die der Epidermis weiter hin ab, um erst am 28. Tag des Haarzyklus, nach Beendigung des Telogen langsam wieder anzusteigen.

Über die mitotische Aktivität im Haarbulbus liegen nur wenige Arbeiten vor. GIOVANNINI (66) beschrieb für die Mitosen typische Lagerung um die Papille und wies daraufhin, daß sie die Spitze der Papille nicht überschreiten, BULLOUGH und LAURENCE (37) bestätigen diese Beobachtung. AUBER (3) und MONTAGNA (91) bezeichnen den größten Durchmesser der Papille als die Grenze der Mitosen. Diese unterschiedlichen Angaben sind sehr wahrscheinlich durch die Nichtbeachtung der Stadien des Haarzyklus zu erklären, da die Papille, wie schon erwähnt, eine Formänderung im Laufe des Zyklus erfährt.

Zyklische Schwankungen der mitotischen Aktivität während des Haarwachstums wurden von BUTCHER (38), CHASE et al. (47,48), MONTAGNA (91) und WHITELEY (114) beschrieben. BULLOUGH und LAURENCE (37) zeigten, daß für die mitotische Aktivität im Haarbulbus keine täglichen Schwankungen wie in der Epidermis bestehen.

Genaue Angaben über das Verhalten der mitotischen Aktivität in der Haaratrix während des Haarzyklus wurden in der oben schon erwähnten Arbeit von Hans OHNACKER (95) gemacht. Danach steigt die Mitoserate vom 2. Tag des durch mechanische Epilation induzierten Haarzyklus bis zum 12. Tag kontinuierlich an und erreicht am 12. Tag mit einem Durchschnitt von 17 Mitosen pro Bulbus ihre höchste Anzahl. Nach dem 12. Tag beginnen sich die Mitosen bis zum 18. Tag, also zu Beginn des Catagen, langsam zu verringern, um dann vom 18. bis zum 20. Tag etwa von 12 auf eine Mitose pro Follikelbulbus abzufallen. Während des Telogen ist die mitotische Aktivität praktisch null und erfährt erst am 28. Tag, zu Beginn des Anagen des zweiten Zyklus, wieder eine Steigerung.

Die eigenen Versuche wurden am 12. Tage ausgeführt, um zu sehen, ob eine weitere Steigerung der mitotischen Aktivität um diesen Zeitpunkt noch möglich ist.

## 2. Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf das Wachstum und die mitotische Aktivität der Epidermis und des Haarfollikels

Eine Beschleunigung des Haarwachstums durch Adrenalektomie bei der Ratte beschrieb BUTCHER (39). Die Ausbreitungswelle erfolgt nicht mehr wellenförmig, sondern verläuft gleichmäßig über den ganzen Körper (42). Nach JOHNSON (31) ist die Wirkung der Adrenalektomie nach der Ausbreitung der Haarwachstumswelle unwirksam. Zwei Wochen vor Beginn durchgeführt, erfolgt ein schnellerer Verlauf. Eine Zunahme des Längenwachstums konnte nicht festgestellt werden. Beim Kaninchen scheint die Adrenalektomie keinen Einfluß auf das Haarwachstum zu haben (114).

Diese Beobachtungen legen den Gedanken nahe, daß die Nebennierenrindenhormone, d.h. vorwiegend die Glukocorticoide und - wennauch in geringerem Maße - die Mineralcorticoide (44) einen haarwachstumshemmenden Einfluß besitzen. In einer Reihe von Arbeiten, in denen speziell der Effekt der Glukocorticoide bei lokaler oder parenteraler Applikationsweise geprüft wurde, bestätigte sich diese Annahme (6, 44, 64, 81, 89, 99, 114, 115). Anscheinend bestehen jedoch artspezifische Unterschiede. Beim Kaninchen (101) und beim Menschen (53) zeigt Cortison einen haarwachstumsfördernden Effekt. Die Verabreichung über einen längeren Zeitraum führt jedoch zu einem Verlust des Kopfhaares und zu Hirsutismus des Gesichts und des Körpers des Menschen (55). Die histologische Untersuchung der Haut der mit Glukocorticoiden behandelten Tiere ergab eine Dickenverminderung der Epidermis, eine Volumenverminderung der Talgdrüsen und eine Atrophie der Haarfollikel (5, 6, 44, 74, 115). Ferner wird eine Abnahme des Panniculus adiposus beschrieben (2, 5) und eine zunehmende Verdichtung des Bindegewebes (6). Ähnliche Veränderungen wurden nach der Anwendung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) gesehen (6, 44, 74, 81).

Die Wirkung der verschiedenen Abkömmlinge der Nebennierenrindenhormone auf das Wachstum ist nicht einheitlich. So erzielten BAKER und WHITEAKER (6) keinen definitiven Effekt auf das Volumen der Talgdrüsen bei Ratten mit 11-Dehydroxycorticosteron, während CASTOR und BAKER (44, 4) eine starke Volumenverminderung unter Cortison und Desoxycorticosteron bei densel-

ben Tieren sahen. FUKUYAMA und BAKER (64) nahmen als Vergleichsbasis die entzündungshemmende Wirkung der Glukocorticoide, um eine quantitative Aussage über das Ausmaß der Haarwachstumshemmung verschiedener Derivate der Corticosteroide machen zu können. Sie fanden, daß die haarwachstumshemmende Eigenschaft etwa nur  $1/3$  bis  $1/2$  so stark ausgeprägt ist wie die entzündungshemmende. Sie zeigten ferner, daß eine Haarwachstumshemmung bei 59% der Ratten in der zweiten Woche nach der Behandlung mit Hydrocortison auftrat. Noch wirksamer war Delta-Cortison mit einer Hemmung bei 81% und Delta-1-Hydrocortison bei 100% der Tiere.

GHADIALLY und GREEN (67,68) sahen unter Cortison eine Verminderung der Mitosen in der Epidermis der weißen Maus. Sie führen das Absinken der Mitosezahl auf eine durch Cortison bedingte Kohlehydratstoffwechselstörung zurück. Ähnliche Stoffwechselverhältnisse müssen auch im Shock bestehen (108), da auch dieser mit einer Unterdrückung der Mitoserate in der Epidermis einhergeht (33). WHITELEY (114) beschrieb eine Abnahme der Mitosezahl in der Epidermis des Kaninchens unter Cortison. Dabei zeigte sich die intramuskuläre Verabreichung in ihrer Wirkung der lokalen Anwendung überlegen. GHADIALLY und GREEN (68) konnten nach lokaler Anwendung von 25 mg Cortison an dem einen Mäuseohr sogar an der Epidermis des anderen Ohres ein Absinken der Mitoserate feststellen. Sie bezeichneten deshalb das Cortison als einen mächtigen Mitosehemmer in der Prä-Prophase.

CASTOR und BAKER (44) sahen unter Cortison und Desoxycorticosteron Inaktivität der Haarfollikel bei Ratten. Nach 180 Tagen traten die Follikel trotz weiterer Gaben von Cortison in ein aktives Stadium ein. Diese Autoren führten keine exakten Zählungen der Mitosezahl durch, ebenso wurde die jeweilige Phase des Haarzyklus nicht berücksichtigt. De HARVEN (75) konnte eine erhebliche Verringerung der Mitosezahl im Haarbulbus der Ratte und eine geringere unter Desoxycorticosteron beobachten. Die Verfasserin diskutiert als mögliche Ursache der Verminderung der Mitosen eine Schwächung der mitosehemmenden Eigenschaft des Colchizin durch Cortison. GHADIALLY und GREEN (67) demonstrierten erstmals die Unterdrückung der mitotischen Aktivität als mögliche Ursache von den bekannten Eigenschaften des Cortisols, nämlich das Wachstum der Epidermis, der Haare und der Talgdrüsen zu hemmen und die Wundheilung durch Unterdrückung der zelligen Proliferation zu verzögern (100). Dem steht eine Beobachtung von STOERK (107) gegenüber, die unter Cortisonbehandlung zwar eine Atrophie der Lymphknoten, aber keine Abnahme der mitotischen Aktivität sahen. Weitere Beobachtungen zeigen, daß sich ein Refraktärstadium unter der Cortisonbehandlung

entwickeln kann oder die erzielten Veränderungen zumindest reversibel sind. CASTOR und BAKER (44) beschrieben nach einer lokalen Verabreichung von täglich 200 mg Desoxycorticosteron und 25 mg Cortison während 160 Tagen bei Ratten ein normales Haarwachstum nach 180 Tagen.

SILBER und WINTER (115) sahen sofort nach Absetzen der Behandlung Wiederwachsen der Haare, das genau wie bei den unbehandelten Tieren nach drei Wochen wieder vollständig war. Ferner beschrieb HEILMANN (76) eine schnelle und vollständige Rückbildung eines transplantablen Lymphosarkoms bei der Maus. Unter der Behandlung entstand aber ein Rezidiv und der Tumor wurde therapierefraktär. Ähnliches beschrieben INGLE et al. (78) für das Walkercarcinom und HIGGINS (77) für ein transplantables Rhabdomyom bei Mäusen.

Diese Beobachtungen zeigen den wachstumshemmenden Einfluß der Glukocorticoide, der jedoch reversibel ist, da nach Beendigung der Hormongabe wieder normales Wachstum erfolgt. Dementsprechend erhöht sich auch wieder die vorher verminderte mitotische Aktivität.

a) Theorien der Wirkungsweise der Nebennierenrindenhormone auf das Haarwachstum und auf die mitotische Aktivität der Epidermis und des Haarfollikels

BUTCHER und RICHARDS (42) sahen nach der Adrenalektomie ein beschleunigtes und vermehrtes Haarwachstum, das sie auf die von HARTMANN (73) beobachtete Gewebsflüssigkeitszunahme und eine gleichzeitige Erhöhung der Permeabilität nach Adrenalektomie zurückführten. In einer späteren Arbeit zeigten sie jedoch (41), daß bei unterernährten Ratten das Haarwachstum gehemmt, die Gewebsflüssigkeit aber gegenüber normal ernährten Ratten nicht vermindert war, so daß sie die Gewebsflüssigkeit zwar als einen - aber nicht einzigen und auslösenden - Faktor für das Haarwachstum bezeichneten.

JOHNSON (81) und WHITELEY (114) diskutieren eine Veränderung der Blutversorgung für die unter der Cortisonbehandlung beobachteten Veränderungen des Haarkleides und der mitotischen Aktivität in Epidermis und Follikel. So beschreibt WHITELEY (114) eine Unterdrückung des "unteren Haarkleides" beim Kaninchen nach Verabreichung von Cortison während verschiedener Stadien des Zyklus, während das "obere" keine Beeinflussung zeigte<sup>+</sup> und führte

---

+ Verf. bezeichnet die Gesamtheit der kurzen Haare als unteres und die der langen als "oberes" Haarkleid.

es auf die von DURWARD und RUDALL (56) 1949 beschriebene unterschiedliche Blutversorgung der verschiedenen Haarkleider zurück.

Andere Autoren ziehen die Wirkung des Cortisons auf den Stoffwechsel in Betracht. So lassen WINTER und SILBER (115) offen, ob das Haarwachstum durch den durch Cortison hervorgerufenen Stickstoffverlust beeinträchtigt wird oder noch von anderen unbekannten Mechanismen abhängig ist. FUKUYAMA und BAKER (64) diskutieren die catabole Wirkung des Cortisons, ENGEL (60) die für die Veränderungen des Haarkleides. WHITEAKER und BAKER (113) nehmen sogar eine direkte lokale Wirkung des Cortisons nach lokaler Applikation auf die intercellulären Proteinstrukturen und auf die epithelialen Zellen an. De HARVEN (75), die ebenfalls bei adrenaletomierten und dann mit Nebennierenrindenhormonen behandelten Tieren eine Unterdrückung der mitotischen Aktivität sah, führte diese Beobachtung auf eine Verminderung der Mitosehemmung durch Colchizin unter dem Einfluß der genannten Hormone zurück (Verfasserin gebrauchte zur experimentellen Mitosehemmung die übliche Dustin-Colchizinmethode). Sie erwägt aber auch die Möglichkeit, daß es sich hierbei um eine direkte physiologische Wirkung dieser Hormone handeln könne.

CASTOR und BAKER (44) ziehen drei Möglichkeiten in Betracht :

1. eine Verminderung schon vorhandener Zellen,
2. eine Störung der Verhornung und
3. eine Verminderung der Zellteilungen und

kommen damit der Ansicht anderer Verfasser, die eine antimitotische Wirkung annehmen, am nächsten.

Die energetischen Voraussetzungen für den Ablauf der Mitosen wurden von BULLOUGH in einer Reihe von Arbeiten näher untersucht, nachdem GREEN und GHADIALLY (68) 1951 schon einen Zusammenhang zwischen Kohlehydrathaushalt und mitotischer Aktivität vermutet hatten. BULLOUGH (18) beschrieb die Mitose als einen energiebetonten Vorgang. Er stellte an Versuchen an Epidermis und Haarfollikel der Maus fest, daß zum ungestörten Ablauf der Mitosen genügende Mengen von Sauerstoff und Kohlehydraten in Form von Glukose, Glykogen oder ihrer Derivate vorhanden sein müssen (21, 26, 27, 29, 30, 32, 34, 35, 36, 37). Es ergab sich ferner, daß durch die zusätzliche Verabreichung von Phosphatsalzen zu den Glukoseinjektionen eine noch intensivere Steigerung der mitotischen Aktivität zu erreichen war (21). Die für die Mitose nötige Energie wird sehr wahrscheinlich durch die Umformung der Glukose über die Glykolyse und den weiteren oxydativen Abbau im Citronensäurezyklus

gewonnen (30,34,35,36,37). Diese Annahme wird gestützt durch die Tatsache, daß durch den Zusatz von Fumarat, Laktat oder Citrat die mitotische Aktivität in vitro ebenfalls zu unterhalten ist, während andere Substanzen, die das Cytochromsystem hemmen, wie zum Beispiel das Zyanid oder Fluorid, das die Glykolyse beeinträchtigt, die Mitosen unterbunden werden (29,34,36,37).

Diese Beobachtungen zeigen die Wichtigkeit aerober Bedingungen für die mitotische Aktivität, die jedoch nur in einer relativ kurzen Zeitspanne vor Beginn der Mitose gegeben sein müssen, da eine einmal in Gang gekommene mitotische Zellteilung sich sowohl unter aeroben wie anaeroben Voraussetzungen vollendet (29,30,34,35,37,38). Diese eng begrenzte Zeit kurz vor der Prophase der Mitose wird als "Antephase" bezeichnet (29,35). Die in der Antephase gespeicherte Energie kann also nur unter aeroben Bedingungen gewonnen werden, während der weitere Ablauf der Zellteilung vielleicht ihren dazu noch nötigen Energiebedarf auch unter anaeroben Verhältnissen decken kann (29,30). Selbst der Tod des Tieres kann die einmal begonnene Zellteilung nicht mehr verhindern, wie es BULLOUGH (27) an den Mitosen der Epidermis der toten Maus zeigen konnte.

Da ein Zusammenhang zwischen mitotischer Aktivität und Blutzuckerspiegel nicht direkt zu sehen war (21), mußte der kritische Faktor in dem Kohlehydratgehalt der Zelle selbst liegen (29,30,32); daher findet man auch eine Blutzuckererniedrigung bei Mäusen während des Schlafes, weil die Glukose als Glykogen für den Energiebedarf der Mitose gespeichert wird. BULLOUGH und EISA (32) zeigten eine Abnahme des Glykogens in der Epidermis der Maus bei hoher mitotischer Aktivität und eine Zunahme des Glykogens, wenn keine Zellteilungen mehr stattfanden. Ähnliche Verhältnisse scheinen im Haarfollikel der Maus vorzuliegen. So beobachtete SHIPMAN 1952 (105) eine Zunahme des Glykogengehaltes im Haarfollikel der Maus im Anagen III, der am größten im Anagen IV - VI war, also zur Zeit der höchsten mitotischen Aktivität der Haarfollikel. Im Catagen war kein Glykogen mehr nachweisbar. Die unterschiedliche Aufnahme von Glykose als Energiequelle für die mitotische Aktivität ist anscheinend durch die teils sehr niedrige, teils sehr hohe Fähigkeit der Zelloberfläche, Glukose zu absorbieren, bedingt (36).

Aus diesen Ausführungen ergibt sich die große Bedeutung des Kohlehydratstoffwechsels für die Enrgiedeckung der Mitose und macht es verständlich, daß die Nebennierenrindenhormone über diesen Weg fähig sind, in den Ab-

lauf der Mitosen einzugreifen. So kommt BULLOUGH zu der Auffassung, daß schon allein ihre Fähigkeit, die periphere Kohlehydratausnützung herabzusetzen, ihre antimitotische Fähigkeit erklären könne (29,30). Der Energiebedarf der mitotischen Zellteilung wird also vorwiegend durch den oxydativen Abbau der Glukose, des Glykogens oder ihrer Derivate gedeckt, das bedeutet: über den Weg der Kohlehydratverwertung. Da die Glukocorticoide eine entscheidende Wirkung auf den Kohlehydrathaushalt haben (78), ist eine Auswirkung auf die mitotische Aktivität anzunehmen, die jedoch sehr komplexer Natur sein muß.

### 3. Grundlagen für die Technik und Anordnung der Versuche

Wie schon erwähnt, erfolgt das Haarwachstum bei der Maus zyklisch, so daß sich in einem bestimmten Areal die Follikel in einem verschiedenen Stadium befinden. Es mußte eine Methode angewandt werden, die es ermöglicht, eine Phasengleichheit der Follikel in einem bestimmten Hautareal zu erreichen. Ferner wurde die Colchizininmethode zur Arretierung der Mitosen in der Prophase ausgeführt, da die normale Mitoserate ziemlich gering ist. Diese Fehlerquelle muß besonders bei Testung bestimmter Substanzen ausgeschaltet werden.

Diese beiden Methoden sollen in den folgenden Abschnitten kurz besprochen werden.

#### a) Die Synchronisation des Haarzyklus

GIOVANNINI (66) beschrieb 1890 eine starke mitotische Aktivität im Haarbulbus nach Epilation ruhender Haare. Später erkannte man, daß durch mechanische Epilation der Haare das Wachstum der neuen Haargeneration stimuliert werden kann (49,51). Nach CHASE (45) gelingt es durch Epilation der Haare in der Telogen-Phase, im epilierten Bereich neues Haarwachstum zu erzeugen. Nachdem die Haare an diesen Stellen wieder nachgewachsen sind, befinden sie sich außerhalb der Phasen der normalen Haarwachstumswellen; sie selbst zeigen jedoch Phasengleichheit. Sonst zeigen sie dieselben Veränderungen, ebenso die Epidermis, das Corium und die Subkutis, wie sie für den normalen Haarwachstumszyklus beschrieben worden sind.

## b) Die Colchizinmethode

BRUES (17), DUSTIN (53, 59), LITS (37) und SENTIN (103, 104) wiesen daraufhin, daß das Colchizin in der Lage ist, die Mitosen in der Metaphase zu hemmen. ALLEN (1) ermittelte als wirksame Menge eine Dosis von 0,1 mg Colcemid, die in physiologischer Kochsalzlösung oder Aqua dest. gelöst wurde. Als wirksame Einwirkungsdauer gab er 9 1/2 Std. an, während LEBLOND und STEVENS (86) diese Zeit auf 6 Std. begrenzten, da sie nach dieser Zeit ein Absinken der in der Metaphase angehaltenen Mitosen sahen.

BULLOUGH (24) konnte nun zeigen, daß bei Einwirkung des Colchizins während 9 Std. die normale Mitoserate nicht zur Beobachtung kommt, da die ruhenden Zellen nach dieser Zeit verhindert werden, in die Prophase einzutreten.

Das Colchizin hemmt während der ersten 4-5 Std. alle sich anbahnenden Mitosen in der Metaphase, nach dieser Zeit verhindert es jedoch das weitere Eintreten von ruhenden Zellen in die Prophase.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wurden in den vorliegenden Versuchen ebenfalls 0,1 mg Colcemid, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, verabreicht mit einer Einwirkungsdauer von 4 Stunden.

## II. EIGENE VERSUCHE UND ERGEBNISSE

Die bisherigen Untersuchungen der Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die mitotische Aktivität der Epidermis und der Haarfollikel zeigen zwar alle eindeutig einen antimitotischen Effekt, sie wurden jedoch mit verschiedenen Abkömmlingen der Nebennierenrindenhormone und in sehr unterschiedlicher, teilweise sicher unphysiologischer Dosierung und ohne Beachtung des augenblicklichen Stadiums des Haarzyklus vorgenommen.

Deshalb soll in der vorliegenden Arbeit die Wirkung von Prednisolon, Cortisonacetat und Desoxycorticosteron in verschiedenen Dosen zu einem bestimmten Zeitpunkt des Haarzyklus auf die Zahl der Mitosen in der Haarmatrix der weißen Maus gezeigt werden.

## Anordnung der Versuche

Die Versuche wurden an insgesamt 120 reinrassigen Albinomäusen vom Stamm C3H/Hen durchgeführt. Da ein Teil der Tiere während der Behandlung verstarb oder durch eine Verletzung bei der Epilierung aus der Versuchsreihe genommen werden mußte, kamen nur die Ergebnisse von 102 Tieren zur endgültigen Auswertung.

Die erste Serie von 35 Tieren wurde in 7 Gruppen zu je 5 Tieren eingeteilt. Sie wurden alle an einem Tag im Januar im Alter von 22-23 Tagen, also im Telogen des ersten Zyklus, in einem etwa 3-4 qcm großen Bezirk im Bereich der kaudalen Rückenpartie epiliert.

Am 12. Tag nach der Epilation, im Anagen VI, erfolgte die Behandlung mit 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteron-acetat (Cortisonacetat: Präparat Adreson der Fa. Organon). Es wurden Dosen von 2,0, 1,0, 0,5 0,1 und 0,05 mg Cortisonacetat, gelöst in 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung in die nicht epilierte, also behaarte obere Rückenpartie subkutan injiziert. Ebenso wurden jedem Tier 0,1 mg Colcemid in 0,25 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht.

Eine Gruppe erhielt nur 0,1 mg Colcemid, eine andere nur 0,5 ml Kochsalzlösung.

Die zweite Serie wurde im Juni, ebenfalls 12 Tage nach Epilation mit Delta-1-Dehydro-Hydrocortison (Prednisolon: Präparat Dekortin-H der Farbwerke Hoechst AG.) in Dosen von 0,4 0,1 0,02 und 0,01 mg Prednisolon, gelöst in 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung behandelt.

Eine Gruppe erhielt nur Colcemid.

Die dritte Serie, ebenfalls im Juni, umfaßte insgesamt 8 Gruppen zu je 5 Tieren. Fünf Gruppen erhielten Dosen von 0,05, 0,025, 0,005, 0,0025 und 0,000815 mg Desoxycorticosteronglykosid (Präparat Percorten der Fa. CIBA). Außerdem wurde je eine weitere Gruppe mit 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung, 0,2 ml Aqua dest. und 0,2 ml Ringerlösung behandelt. Jedes Tier erhielt zusätzlich 0,1 mg Colcemid in 0,2 ml Kochsalzlösung gelöst.

Vier Stunden nach der Behandlung wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet. Aus dem epilierten Bereich wurde beiderseits je ein etwa 1,5 bis 2 qcm großes Stück Haut entnommen und auf Korkplatten aufgesteckt. Die Fixierung erfolgte in Bouin'scher Lösung für 12 Std. Anschließend erfolgte Entwässerung in Alkohol in steigenden Konzentrationen und Einbettung in Paraffin bei 68°C für weitere 12 Stunden.

Von jedem Hautstück wurden etwa 75, also pro Tier 150 4-6  $\mu$ m dicke Schnitte angefertigt und zwar so, daß die Schnittlinie parallel zur Längsachse des Haarfollikels lag. Die Schnitte wurden in der üblichen Art und Weise entparaffiniert, anschließend mit Haemalaun nach Hansen 4 Minuten und dann mit Erythrosin für weitere 2 Minuten gefärbt. Die Eindeckung der Schnitte erfolgte in Kanadabalsam.

Von jedem Hautstückchen wurden in 100 Follikelbulbi die Mitosen gezählt, je Tier insgesamt 200, bei den ersten 5 Gruppen der Serie I jedoch 500. Es kamen nur solche Follikel zur Auszählung, bei denen der Schnitt genau parallel zur Längsachse des Follikels lag. Aus der Gesamtmitoserate, die auf das einzelne Tier entfiel, wurde das Mittel für die Mitosezahl je Bulbus des betreffenden Tieres festgestellt.

Das gesamtarithmetische Mittel wurde dann aus den für jedes Tier ermittelten Durchschnittswerten für jede Gruppe berechnet. Die Bestimmung der Standardabweichung und der Signifikanz dieser Werte erfolgte nach der Methode von LORD (83) für kleine Tierkollektive.

Für die Berechnungen standen die Werte von insgesamt 21 000 Follikeln zur Verfügung.

### III. ERGEBNISSE

Das histologische Bild aller drei Serien war typisch für das Anagen VI. Die Follikel waren lang und gestreckt und reichten mit ihrer Basis bis zur begrenzenden Muskularis. Die Papille lag etwas excentrisch, sie erschien lang und schmal und zeigte an ihrem proximalen Ende ihren größten Durchmesser. Einzelte Follikel wiesen oberhalb dieser Linie einige Mitosen auf. Die Subkutis war breit, vorwiegend unter dem Corium lagen stark erweiterte Kapillaren, deren Lumen mit Erythrozyten ausgefüllt waren.

#### a) Serie I

Die erste Serie umfaßte insgesamt sieben Gruppen. Fünf Gruppen wurden mit Cortisonacetat in steigenden Dosen (17-Oxy-11-Dehydrocorticosteronacetat) behandelt. Die Gruppe, der nur Colcemid verabreicht worden war, zeigte ein gesamtarithmetisches Mittel von 16,2 Mitosen; sie wurde als Bezugsgruppe für die mit Cortisonacetat behandelten Gruppen genommen. Bei einem

Vergleich der gesamtarithmetischen Mittel der mit Cortisonacetat behandelten Gruppen fiel es auf, daß sie mit steigenden Dosen größer wurden, was auch bei der graphischen Darstellung sichtbar wurde. Eine statistische Signifikanz ließ sich aber nur für zwei Gruppen nachweisen. Einmal in der Gruppe, die mit 2,1 mg Cortison behandelt worden war; hier war die Mitosezahl mit einem gesamtarithmetischen Mittel von 26,6 Mitosen eindeutig signifikant erhöht, während sich für die Gruppe, die 0,05 mg Cortison erhalten hatte bei einem gesamtarithmetischen Mittel von 12,11 eine signifikante Erniedrigung ergab.

Vergleicht man jedoch die Durchschnittswerte der Mitoserate pro Bulbus der einzelnen mit Cortison behandelten Tiere, so zeigt sich eine große Schwankung zwischen den einzelnen Werten, die die mit Colcemid oder mit 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tiere nicht aufweisen. So ist z. B. der höchste Durchschnittswert in der Gruppe der mit 1 mg Cortison behandelten Tiere 26,8, der niedrigste 8,4; in der Gruppe mit 0,5 mg 18,19 und 12,8; in der Gruppe mit 0,1 mg 16,0 und 8,74; dagegen lagen die Werte in der Colcemidgruppe konstant zwischen 16,0 und 15,0 Mitosen pro Bulbus und in der Gruppe mit 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung zwischen 18 und 16. Gruppe VII, die mit Colcemid und 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung behandelt wurde, zeigte gegenüber der Colcemidkontrollgruppe eine knappe signifikante Erhöhung der Mitoserate im Haarbulbus.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in der vorliegenden Versuchsreihe die Mitoserate im Haarbulbus der weißen Maus bei einer Dosis von 2,1 mg 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteronacetat signifikant erhöht war und bei einer Dosis von 0,05 mg signifikant erniedrigt war. Bei den Gruppen, die Dosen von 1,0 mg, 0,5 mg und 0,1 mg 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteronacetat erhalten hatten, ließ sich zwar eine signifikante Erhöhung oder Erniedrigung nicht nachweisen, jedoch unterlagen die Durchschnittswerte der Mitosen im Haarbulbus pro Tier in den einzelnen Gruppen erheblichen Schwankungen und lagen teils unter, teils über den Durchschnittswerten der Kontrollgruppe mit Colcemid.

#### b) Serie II

Die Serie II umfaßt die mit Prednisolon (Delta-I-Dehydro-Hydrocortison) in verschiedenen Dosen und nur eine mit Colcemid behandelte Gruppe. Bei einem Vergleich des gesamtarithmetischen Mittels der Colcemidgruppe der Serie II und der Serie I fällt eine erhebliche Differenz von 4,5 zwischen den beiden Werten von 16,2 und 11,69 auf. Dementsprechend liegen auch die

Werte der mit Prednisolon behandelten Gruppen unter denen der mit Cortison behandelten.

Bei Betrachtung der graphischen Darstellung der Wirkung von Prednisolon auf die Mitoserate fällt der gerade Kurvenverlauf der Dosen von 0,005 und 0,01 mg auf, der dann plötzlich bei 0,02 mg ansteigt, bis 0,1 mg etwa auf gleicher Höhe bleibt, um bei Dosen von 0,2 mg wieder steil abzufallen und bei Dosen von 0,4 mg dieselbe Höhe wie bei 0,2 mg beizubehalten. Entsprechend diesem Kurvenverlauf ergab sich für die Gruppe mit 0,1 mg und 0,02 mg Prednisolon eine signifikante Erhöhung der Mitoserate im Bulbus, während Dosen von 0,4 mg, 0,01 mg und 0,005 mg keinen Einfluß auf die mitotische Aktivität erkennen ließen. Die Schwankungen, denen die Durchschnittswerte der einzelnen Tiere in der Serie I unter Cortison unterworfen waren, ließen sich unter Prednisolon nicht nachweisen. Es ergibt sich damit für die Serie II ein etwas niedriger Wert für die Kontrollgruppe mit Colcemid als bei der ersten in Serie I. Die mitotische Aktivität im Haarbulbus war bei Dosen von 0,1 und 0,02 mg Prednisolon signifikant erhöht, während keine Beeinflussung bei Dosen von 0,4 mg, 0,2 mg, 0,01 mg und 0,005 mg zu verzeichnen war.

### c) Serie III

Die graphische Darstellung der fünf mit Desoxycorticosteronglykosid behandelten Gruppen zeigt einen deutlichen Gipfel bei 0,025 mg; für diese Gruppe ergab sich auch als einzige eine signifikante Erhöhung. Die übrigen blieben unbeeinflusst. Ein weiterer Gipfel war bei der Dosis von 0,000815 zu konstatieren, eine Signifikanz ließ sich aber nicht erbringen.

Ähnlich wie bei den Durchschnittswerten der mit 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteron behandelten Tiere fiel auch in dieser Serie eine stärkere Schwankung der Durchschnittswerte pro Haarbulbus der Maus auf, die am deutlichsten in der Gruppe II, 0,05 mg und in der Gruppe VI, 0,000815 mg Desoxycorticosteron, ausgeprägt war. Für beide Gruppen ließ sich aber - wie schon erwähnt - eine Signifikanz nicht nachweisen.

Gruppe VI, VII und VIII der Serie III wurden mit 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung, 0,2 ml Aqua dest. und 0,2 ml Ringerlösung behandelt.

Die mit 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung behandelte Gruppe zeigte im Gegensatz zu der mit 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung behandelten Gruppe der Serie I keine Beeinflussung der mitotischen Aktivität im Haarbul-

bus. Zwar lag das gesamtarithmetische Mittel mit 11,32 erheblich unter dem der Gruppe der Serie I, doch traf diese Erniedrigung auf die Gesamtheit der Serie II und III zu.

Sowohl bei der Gruppe, der Aqua dest., sowie bei der, welcher Ringerlösung verabreicht worden war, ließ sich eine deutliche signifikante Erniedrigung der Mitoserate im Haarbulbus feststellen. Desoxycorticosteron erhöht also die Mitoserate im Haarbulbus der weißen Maus in einer Dosis von 0,025 mg, während Dosen von 0,05 mg, 0,005 mg, 0,0025 mg und 0,000815 mg keine Beeinflussung erkennen lassen. Physiologische Kochsalzlösung in einer Dosis von 0,2 ml hat im Gegensatz zu einer Dosis von 0,5 ml keine Wirkung auf die mitotische Aktivität, während Aqua dest. und Ringerlösung - beides in einer Menge von 0,2 ml - eine deutliche Unterdrückung der mitotischen Aktivität im Haarbulbus der Maus bewirken.

#### IV. DISKUSSION

##### 1. Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die mitotische Aktivität: Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen in der Literatur beschriebenen

Die Unterdrückung des allgemeinen Wachstums nach längerer Nebennierenrindenhormonverabreichung ist öfters beschrieben worden. So zeigten KUIZENGA et al. (84), MEITES (89) und WELLES und KENDALL (112) eine Körperwachstumshemmung bei Ratten nach Cortisongaben, HEILMANN und KENDALL (76), HIGGINS und BENET (77) und INGLE et al. (80) eine Wachstumshemmung bei Tumoren. Wie schon in der Einleitung erwähnt, trifft diese Wachstumshemmung auch für die Haut und ihre Anhangsgebilde zu, wenigstens bei Laboratoriumstieren wie Ratte, Maus und Kaninchen, während beim Menschen die Alopecia areata mit gutem Erfolg durch Cortison - lokal verabreicht - beeinflusst wurde (53). Für die mit Cortison behandelten Tiere wurden zwar Veränderungen der Haarfollikel im Sinne einer Anzahlsverminderung, Verschmälerung und Inaktivität beschrieben (6,115), dieselben Erscheinungen wurden auch nach der Behandlung mit ACTH gesehen (5), eine Unterdrückung der mitotischen Aktivität jedoch nicht ausdrücklich beschrieben. Diese allgemeine Wachstumshemmung wurde von GREEN und GHADIALY und GREEN (67) auf die von ihnen beobachtete Unterdrückung der mitotischen Aktivität in der Mäuseohrepidermis und im Haarfollikel nach Cortisonverabreichung zurückgeführt.

Ebenso erklären die Verfasser die sonstigen bekannten Eigenschaften des Cortisons, wie Verzögerung der Wundheilung, Unterdrückung von zelliger Proliferation und der Granulation, sowie den hemmenden Einfluß von ACTH auf das Wachstum von Epidermis, Talgdrüsen und Haaren durch die Verminderung der Mitoserate durch Cortison. Sie kommen deshalb zu dem Schluß, daß Cortison ein mächtiger Mitosehemmer in der Prä-Phase, also in der Antephase (29) ist. So fanden GREEN und GHADIALLY (68) eine Erniedrigung der mitotischen Aktivität in der Epidermis der Maus nach Verabreichung von 0,1 mg und 1,0 mg Cortison, während Dosen von 0,5 mg und 2,0 mg die mitotische Aktivität praktisch auf null senkten. Ähnliche Ergebnisse teilten sie in einer späteren Arbeit mit (67).

Diese Ergebnisse lassen sich nicht ohne weiteres auch auf die Mitoserate im Haarbulbus der Maus übertragen, wiesen doch schon GHADIALLY und GREEN (67) daraufhin, daß Cortison nicht in allen Fällen diese Wirkung haben muß; wörtlich:

"However it is unlikely that cortisone depress mitotic activity in every tissue in every species, and it would be unwise to generalize on the basis of a few observations", (Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß Cortison in jedem Gewebe jeder Tierart die mitotische Aktivität unterdrückt und es wäre unklug, auf Grund einiger weniger Versuche zu verallgemeinern).

So war in den vorliegenden Versuchen die Mitoserate im Haarbulbus der weißen Maus bei einer Dosis von 2,1 mg stark erhöht, jedoch lag die durchschnittliche Mitoserate des Bulbus eines der fünf Tiere bei 13,78 und war damit gegenüber der Kontrollgruppe mit einem arithmetischen Mittel von 16,2 erniedrigt. GREEN und GHADIALLY sahen eine Abnahme der Mitosen in der Epidermis bei einer Dosis von 0,1 mg Cortison, dieselbe Dosis zeigte in den eigenen Versuchen keinen Einfluß auf die Mitosezahl im Haarbulbus der weißen Maus; erst bei 0,05 mg konnte hier eine signifikante Erniedrigung festgestellt werden.

Diese Versuche zeigen deutlich, daß sich die Mitoserate unter Cortison im Haarbulbus anders verhält als in der Epidermis der Maus. GREEN und GHADIALLY (68) berichteten über eine vollkommene Unterdrückung der Mitosen in der Epidermis der weißen Maus nach einer Dosis von 2,1 mg Cortison, die in den eigenen Versuchen einen Anstieg der Mitosenzahl im Haarbulbus der weißen Maus bewirkte.

Aber auch die Ergebnisse von De HARVEN (75), die ähnliche Dosen wie in den vorliegenden Versuchen an Ratten verabreichte, konnten nicht bestätigt

werden. Die Verfasserin stellte eine Unterdrückung der Mitoserate im Haarbulbus der Ratte fest. Erschwert oder sogar unmöglich wird der Vergleich der Versuche, da De HARVEN (75) dem augenblicklichen Stand des Haarzyklus keine Beachtung schenkte, während die eigenen Versuche zur Zeit der größten mitotischen Aktivität, im Anagen VI am 12. Tag nach durch Epilation induzierten Haarzyklus gemacht wurden.

Exakte Auszählungen der Mitosen im Haarbulbus sind noch nicht gemacht worden, lediglich FUKUYAMA und BAKER (64) berichteten 1958, daß Delta-1-Hydrocortison nach lokaler Anwendung das Haarwachstum der Ratte während der dritten Woche bei 81% der Tiere hemmte, während unter Delta-1-Cortison bei 100% eine Hemmung nachweisbar war. Ein Vergleich dieser Versuche mit den eigenen ist wegen der noch sehr stark abweichenden Bedingungen nicht möglich.

BAKER (4) und WHITEAKER und BAKER (113) konnten zeigen, daß Desoxycorticosteron am wenigsten wachstumshemmend auf die Haut und ihre Anhangsgebilde wirkt. CASTOR und BAKER (44) verabreichten Ratten lokal 100 mg Desoxycorticosteron und sahen ebenfalls, wie unter den Glucorticoiden eine Verdünnung der Epidermis, Einstellung des Haarwachstums und eine Volumenverminderung der Talgdrüsen. Die mitotische Aktivität in den Follikeln wurde eingestellt. Mitosezählungen wurden nicht vorgenommen. Nur De HARVEN (75) bestimmte die Mitoserate im Haarbulbus der Ratte nach der Verabreichung von Cortison und Desoxycorticosteron und fand auch unter letzterem eine Verminderung der Mitoserate, die jedoch nicht so offensichtlich war wie unter Cortison.

Auch in den eigenen Versuchen erwies sich Desoxycorticosteron als nicht so wirksam wie Cortison und seine Derivate, aber eine Hemmung der mitotischen Aktivität konnte nicht beobachtet werden. Dosen von 0,05 mg, 0,005 mg, 0,0025 mg und 0,000815 mg zeigten keine Wirkung, während bei einer Dosis von 0,025 mg eine signifikante Erhöhung der Mitoserate im Haarbulbus der weißen Maus konstatiert werden konnte. Die Ergebnisse aus der Literatur und auch die der eigenen Versuche zeigen deutlich, daß Cortison und seine Derivate nicht in jedem Falle eine Unterdrückung der mitotischen Aktivität bewirken, sondern daß diese Wirkung von noch unbekannten Faktoren abhängig sein muß oder aber, da die meisten Versuche an einem relativ kleinen Tiermaterial durchgeführt worden sind, zum Teil sogar Einzelbeobachtungen darstellen, die biologische Streubreite eine recht große sein muß, da alle Möglichkeiten der Wirkungsweise, sowohl negative wie positive, und letztlich überhaupt keine Beeinflussung beschrieben sind.

## 2. Vergleichende Betrachtung der Wirkungen von Cortison, Prednisolon und Desoxycorticosteron auf die mitotische Aktivität und auf den Kohlehydratstoffwechsel

Für die Energiedeckung der mitotischen Aktivität sind Sauerstoff (14, 26, 29, 30, 35, 36, 37, 117) sowie Glykogen oder Glukose unbedingt notwendig (29, 30, 34, 36, 37, 21). Jede Störung oder Änderung im Kohlehydratstoffwechsel müßte demnach auch eine Beeinflussung der mitotischen Aktivität nach sich ziehen und Substanzen, die in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifen, sich auf die Mitosen auswirken. Von den Nebennierenrindenhormonen bzw. den Glukocorticoiden, auch von den Mineralcorticoiden, wenn auch in geringem Maße, sind solche Wirkungen gut bekannt. BAKER (4) wies auf die Bedeutung der am C-11 oxydierten Nebennierenrindenderivate für das Haarwachstum hin und zeigte, daß die haarwachstumshemmende Eigenschaft mit der Fähigkeit der Steroide, Leberglykogen zu speichern, parallel geht. So scheinen die wirksamsten Derivate 17-Hydroxycorticosteron und 11-Dehydro-17-Hydroxycorticosteron zu sein. Mit diesen Substanzen konnte mit einer Dosis von 10 mg eine Haarwachstumshemmung erreicht werden (4), während Desoxycorticosteron am wenigsten wirksam war.

Auch in den eigenen Versuchen hatte das 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteron-acetat die stärkere Wirksamkeit als das Desoxycorticosteron. So fand sich unter 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteron bei Dosen von 2, 1 mg eine signifikante Erhöhung und bei 0, 5 mg eine signifikante Erniedrigung der mitotischen Aktivität, während in der Serie III, deren Tiere Desoxycorticosteron verabreicht bekommen hatten, nur für eine Gruppe eine signifikante Erhöhung (III, 0, 025 mg) nachgewiesen werden konnte.

FUKUYAMA und BAKER (64) zeigten, daß Delta-1-Dehydrocortison um ein Geringeres mehr als Hydrocortison das Haarwachstum zu hemmen vermag. Nach den eigenen Versuchen mit Delta-1-Dehydro-Hydrocortison ist eine größere Wirksamkeit als mit 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteron auf die mitotische Aktivität nicht nachweisbar. Zwar fand sich in zwei Gruppen der Serie II eine signifikante Erhöhung der Mitosezahl, jedoch, wie schon erwähnt, waren die Zahlen innerhalb der einzelnen Gruppen konstanter und wiesen nicht die erheblichen Schwankungen im Sinne einer Erniedrigung oder Erhöhung der Mitosezahl auf wie die Serie I.

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuche bestätigen aber im wesentlichen

die von BAKER (4) und FUKUYAMA und BAKER (64) angegebene Reihenfolge der auf das Haarwachstum wirksamen Cortisonderivate. Am wirksamsten erwies sich das 17-Oxy-11-Dehydrocorticosteronacetat, das von den verwendeten Cortisonderivaten auch den größten Einfluß auf den Kohlehydrathaushalt besitzt und am wenigsten beeinflusste das Desoxycorticosteron die mitotische Aktivität im Haarbulbus der weißen Maus.

Als eine Bestätigung, daß die Nebennierenrindenhormone über den Kohlehydrathaushalt fähig sind, das Haarwachstum zu beeinflussen, ist wohl die signifikante Erhöhung der Mitosezahl im Haarbulbus bei einer Dosis von 0,025 mg Desoxycorticosteron aufzufassen, da wie INGLE und KUIZENG (79), PABST (98), SHEPARD und KUIZENG und WANG und VERZAR (11) zeigen konnten, Desoxycorticosteron einen, wenn auch geringen Einfluß auf die Glykogenablagerung aufweist, und daß diese Glykogenspeicherung nach der Verabreichung von kleineren Dosen deutlicher ausgeprägt ist (110), während größere Dosen die Glykogenablagerung verhindern.

Diese Ausführungen bestätigen die Ansicht von BULLOUGH (29,30), daß die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf ihren Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel zurückzuführen ist und die Beobachtung von BAKER (4) und FUKUYAMA und BAKER (64), daß die Reihenfolge der wirksamsten dabei 17-Dehydrocorticosteron, Delta-1-Dehydro-Hydrocortison und Desoxycorticosteron ist.

### 3. Die Wirkung von Nebennierenrindenhormonen in Abhängigkeit von Zeit und applizierten Dosen

Wie für alle aktiven Substanzen ist die Wirkung der Nebennierenrindenhormone ebenfalls von der Dosis und der Dauer der Anwendungszeit abhängig. So nimmt man z. B. bei intravenös verabreichten Prednisolon einen Wirkungseintritt innerhalb weniger Minuten an, der 8-12 Std. anhält. FIEGEL (61), SCHMITT (106) u. a. m. sahen den Wirkungseintritt nach 20-30 Min. auf Atmung, Herz und Kreislauf bei schwer shokierten Patienten. Experimentell konnte auch bei verschiedenen Cortisonderivaten ein unterschiedlicher Wirkungseintritt auf das Haarwachstum bei Ratten nachgewiesen werden (64) und zwar nach Hydrocortison eine Hemmung in der zweiten Woche und nach Delta-1-Hydrocortison nach drei Wochen.

Diese Beispiele sollen veranschaulichen, daß man bei der Beurteilung des Effektes der Nebennierenrindenhormone auf die mitotische Aktivität oder

auf das Haarwachstum einerseits die Dosen und die Dauer ihrer Anwendung sowie andererseits die Wirksamkeit der einzelnen Derivate und ihren Wirkungseintritt beachten muß. Zur Prüfung der Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf das Haarwachstum wurden teilweise sehr hohe Dosen gegeben, so daß man fast nicht mehr einen physiologischen Effekt erwarten konnte. So wurden Ratten Dosen von 100 mg Desoxycorticosteron über einen Zeitraum von 160 Tagen gegeben (44), während zur Lebenserhaltung eines adrenaletomierten Hundes nur 10 mg/die benötigt werden (83). Allerdings wurde die Unterdrückung des Haarkleides bei Ratten auch bei Dosen von 3 mg gesehen (115); hier erfolgte die Verabreichung über einen Zeitraum von 4 Wochen.

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit zeigen nun ganz deutlich die Abhängigkeit der Wirkung von der Dosierung, zumindest bei zeitlich kurzer Anwendung. Diesen Ergebnissen stehen übrigens auch Beobachtungen von De HARVEN (75) zur Seite, die eine Hemmung der mitotischen Aktivität im Haarbulbus bei Ratten bei ebenfalls kurzfristiger Einwirkungszeit beschrieb. Auch GHADIALLY und GREEN (68) und GREEN und GHADIALLY (67) wiesen bei Dosen von 0,1 mg bei einer Einwirkungszeit von 4 Std. eine Unterdrückung der mitotischen Aktivität in der Epidermis nach.

Ein Vergleich der Versuche ist jedoch nur mit Vorbehalten möglich. So machten GHADIALLY und GREEN (67) einen Teil der Versuche in vivo und einen in vitro an einem nur sehr kleinen Tiermaterial. De HARVEN (75), die über die Wirkung von Cortison und Desoxycorticosteron auf die mitotische Aktivität im Haarbulbus der Ratte berichtete, nahm keine Synchronisation des Haarzyklus durch Epilation vor, sondern durch Scheren. Damit aber fehlt jede Grundlage zu einer exakten Beurteilung. TROTTER (109) konnte nämlich bereits 1928 zeigen, daß nur durch Reizung der Papille im Kolbenhaarstadium, sei es nun durch eine chemische oder mechanische, das Wachstum eines neuen Follikels induziert wird, während einfaches Scheren der Haare diese Wirkung nicht hat.

Für unsere Versuche war nun das Anagen VI und zwar der 12. Tag gewählt worden, weil hier schon physiologischerweise die höchste mitotische Aktivität vorliegt, aber auch gleichzeitig die größte Empfindlichkeit der Matrixzellen für Stoffwechselstörungen besteht. Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die mitotische Aktivität ist also anscheinend abhängig von der Dosis und der Wirksamkeit des verabreichten Derivats sowie von der zeitlichen Dauer der Verabreichung.

Ob nun die Verabfolgung während der verschiedenen Phasen des Haarzyklus eine verschiedene Wirkung zeigt, was auch eigentlich nach den so unterschiedlichen Ergebnissen, die bis jetzt vorliegen, zu erwarten wäre, müßte noch durch weitere Versuche geklärt werden.

#### 4. Einfluß äußerer Faktoren auf die mitotische Aktivität

##### a) Temperatur

Bei der Auswertung der II. und III. Serie fiel es auf, daß das gesamtarithmetische Mittel der Kontrollgruppe mit Colcemid mit 11,69 erheblich unter dem gesamtarithmetischen der Serie I mit 16,2 lag. Die Tiere waren unter denselben Bedingungen gehalten und gefüttert worden, ebenso war die Versuchsanordnung die gleiche geblieben. Jedoch war die I. Serie im Januar, also in der kalten Jahreszeit und die Serie II und III im Juni, also im Sommer, der Behandlung unterzogen worden. Im Winter konnte die Temperatur im Tierstall ohne Schwierigkeiten auf 20°C gehalten werden, in dem sehr heißen Sommer 1959 war dies jedoch nicht möglich und die Raumtemperatur betrug etwa 30°C.

Wie schon erwähnt, ist das Haarwachstum bei der Maus nun nicht von der Jahreszeit abhängig, sondern erfolgt zyklisch. Damit ist aber noch nichts über die Intensität der mitotischen Aktivität und über die Qualität der einzelnen Haarkleider während der verschiedenen Jahreszeiten ausgesagt.

BULLOUGH (23) studierte nun die mitotische Aktivität während der gesamten Lebensdauer einer Maus, die etwa 20 Monate beträgt und stellte folgendes fest:

Im Wachstumsalter, etwa die ersten drei Monate, ist die mitotische Aktivität in der Ohrepidermis der Maus hoch, um im Alter vom 3. bis zum 12. Monat wieder etwas abzunehmen und im mittleren Alter von 12-13 Monaten nochmals, bevor sie dann im Senium stark abfällt, einen erneuten Anstieg aufzuweisen.

Da für die eigenen Versuche nur Tiere im Alter von 22-23 Tagen zu Beginn der Behandlung verwendet wurden, ist die Möglichkeit, daß es sich bei den unterschiedlichen Ergebnissen um eine physiologische Altersschwankung der mitotischen Aktivität handelt, nicht gegeben. Auch in einer anderen Arbeit, in der die Versuche von September bis Januar durchgeführt wurden (21), wird kein Hinweis auf eine mögliche zusätzliche jahreszeitliche Schwankung der

mitotischen Aktivität gegeben, so daß wohl diese Art der Erklärung nicht in Frage kommt.

Einschränkend ist zu sagen, daß diese Beobachtungen an der Epidermis der Maus gemacht wurden. Es ist aber bekannt, daß die mitotische Aktivität im Haarbulbus der Maus weniger schnell durch äußere Faktoren zu beeinflussen ist (37). Nach diesen Überlegungen erschien eine Beeinflussung durch die Temperaturunterschiede die wahrscheinlichere Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse.

Bei der Überprüfung der vorliegenden Literatur ergaben sich aber einige Zweifel, ob die Temperaturerhöhung als die alleinige Ursache für die Erniedrigung der mitotischen Aktivität der Serien I und II angesprochen werden kann. BULLOUGH (19) stellte fest, daß im Schlaf bei niedriger Körpertemperatur hohe mitotische Aktivität in der Epidermis vorhanden ist, während im Wachen bei hoher Körpertemperatur erniedrigte mitotische Aktivität vorliegt. Wurden nun die Mäuse tieferen Temperaturen ausgesetzt, so lag auch die Mitoserate in der Epidermis unter denen der Kontrolltiere. Eindeutiger war die Erniedrigung, wenn die Tiere im Schlaf, wenn die Körpertemperatur physiologischerweise etwas tiefer liegt, einer Temperatur von  $10^{\circ}\text{C}$  ausgesetzt wurden.

Bei dieser Versuchsreihe ließ sich eine deutliche signifikante Erniedrigung nachweisen.

Bei Wärmeexposition der Tiere von  $30$  und  $36^{\circ}\text{C}$  konnte der Mitoseanstieg in der Epidermis um 12 Uhr unterdrückt werden, jedoch führte BULLOUGH diese Erscheinung auf die zu dieser Zeit ungewöhnliche Muskeltätigkeit zurück, da die Mäuse nicht wie sonst schliefen, sondern hin und her liefen und, wie BULLOUGH 1948 feststellte, Muskelarbeit zur Verringerung der mitotischen Aktivität führt. Auch bei diesen Ergebnissen ist zu beachten, daß sie auf Grund von Untersuchungen der mitotischen Aktivität der Epidermis der Maus erhoben worden sind.

Da es sich bei der mitotischen Zellteilung um einen energiebetonten Vorgang handelt, so müßte man annehmen, daß die Einwirkung von Wärme auf den Organismus eher eine Erhöhung der Mitoserate nach sich ziehen würde, da der Organismus weniger Energie zur Aufrechterhaltung der Wärmeproduktion bzw. der -regulation verbraucht. Da die entsprechenden Untersuchungen nur bei  $30$  und  $36^{\circ}\text{C}$  durchgeführt worden sind, läßt sich diese Frage noch nicht endgültig beantworten. Wenn es eine solche kritische Temperatur gibt, bei der

die mitotische Aktivität erhöht ist, so müßte sie zwischen 30 und 36°C liegen. Denn schon bei 36°C zeigen die Versuchstiere die ersten Shockwirkungen und im Shock ist die mitotische Aktivität erniedrigt (29, 33).

Nach den obigen Ausführungen scheint es zweifelhaft, ja beinahe unmöglich, daß die höhere Temperatur als alleinige Ursache für die Erniedrigung der Gesamtmitoserate gelten kann, besonders wenn man noch die relative Unbeeinflussbarkeit der mitotischen Aktivität des Haarbulbus (37) durch äußere Faktoren in Betracht zieht.

Es war aufgefallen, daß die Mäuse weniger Futter verbrauchten als es bei der ersten Serie der Fall war, deshalb wurde der Zusammenhang zwischen Nahrungsaufnahme und mitotischer Aktivität überprüft.

#### b) Fütterung

1939 beschrieben BURCHER und RICHARDS (42) eine Verzögerung des Haarwachstums bei reduzierter Kost und führten auch die unterschiedlichen Angaben über den Zeitpunkt des Beginns des zweiten Zyklus auf die verschiedene Art des Futters zurück. Als mögliche Ursache wurde die bei den Tieren gefundene Hypertrophie der Nebennierenrinde mit wahrscheinlicher Hypersekretion von Corticosteroiden diskutiert. BULLOUGH (25, 28) zeigte die Unterdrückung der mitotischen Aktivität in der Epidermis der Maus im Hunger und bei unzureichender Kost. Die stärkste Unterdrückung trat bei einer Reduktion der Kost auf etwa 70-80% auf; eine Dickenverringernug der Epidermis oder eine Volumenabnahme der Talgdrüsen konnte dabei nicht beobachtet werden (31).

Im Haarbulbus der Maus war der Effekt erst nach mehrstündigem, teilweise bis zu 24-stündigem Hungern sichtbar, wenn sich die Tiere bereits in einem Präkolaps befanden. Auch hier zeigt sich die größere Autonomie der mitotischen Aktivität des Haarbulbus und damit die geringere Beeinflussbarkeit durch äußere Faktoren.

Bei den eigenen Versuchen war bei der Serie II und III eine geringere Futteraufnahme beobachtet worden, die Mäuse nahmen jedoch mehr Flüssigkeit zu sich. Da diese in Form von Milch verabreicht worden war, glaubten wir den Kalorienbedarf genügend gedeckt. Nach dem Ausfall der Ergebnisse muß daran gezweifelt werden. Nach den Untersuchungen von BULLOUGH können nur dann äußere Faktoren zu einer Unterdrückung der mitotischen Aktivität im Haarbulbus führen, wenn sie in so starkem Maße einwirken, daß sich die Tie-

re zumindest in einem Präkollaps befinden. Diese Möglichkeit halten wir für die Serie II und III unserer Versuche durch die Summation der als Stress wirkenden Temperaturerhöhung und Verminderung der Futteraufnahme gegeben, so daß die Erniedrigung gegenüber der Serie I nicht als Folge des anti-mitotischen Effektes des Delta-1-Hydrocortisons und des Desoxycorticosterons zu werten ist, da auch trotz der insgesamt etwas tiefer liegenden Mitoserate in einigen Gruppen eine signifikante Erhöhung zu verzeichnen war.

Die Versuche BULLOUGH's ergeben eindeutig die schnellere Beeinflußbarkeit der mitotischen Aktivität der Epidermis durch äußere Faktoren als die der Haarbulbi. Bei den letzteren müssen den einwirkenden Faktoren schon Stresswirkungen zukommen, um einen Effekt auf die mitotische Aktivität ausüben zu können. Noch eine andere Möglichkeit wäre zu erwägen. Bei den Tieren der Serie II und III lag deutlich eine unzulängliche Nahrungsaufnahme vor, die zu einer Verzögerung des durch Epilation induzierten Haarwachstumszyklus geführt haben könnte. Dann hätten sich die Follikel nicht im Anagen VI befunden, sondern vielleicht etwa erst im Anagen V und dann wäre eine Mitoserate von 11 Mitosen als normal zu bezeichnen gewesen. Die Morphologie der Bulbi kann leider nicht zur Klärung dieser Frage herangezogen werden, da sie in den letzten beiden Stadien etwa die gleiche ist (95). Der Beweis müßte durch weitere Versuche erbracht werden.

##### 5. Vergleichende Betrachtung über Glykogengehalt der Haarfollikel und ihre mitotische Aktivität

Nachdem BULLOUGH 1949 (21) einen Zusammenhang zwischen Blutzuckerspiegel und mitotischer Aktivität in der Epidermis der Maus experimentell nicht nachweisen konnte, nahm er an, daß der kritische Faktor in dem Glykogengehalt der Zelle selbst liegen müsse, und daß dieser die eigentliche schnell verfügbare Energiequelle zur Unterhaltung der mitotischen Aktivität darstelle. BULLOUGH und EISA (32) beschrieben Änderungen des Glykogengehaltes der Haut, die genau parallel mit der mitotischen Aktivität gingen und führten den Abfall des Blutzuckerspiegels auf die Ablagerung der Glukose als Glykogen im Gewebe zurück.

Wenn diese Annahme zuträfe, so wäre zu erwarten, daß Zellen, kurz bevor sie in die mitotische Zellteilung eintreten, nachweisbares Glykogen enthalten würden, ebenso wäre eine Glykogenanreicherung der Haarfollikel kurz vor dem Stadium ihrer Höchsten mitotischen Aktivität, also vor dem Anagen VI zu erwarten und eine Verminderung im Catagen. GROPE (69)

zeigte an den Mitosezellen der mit Buttergelb geschädigten Leber, daß sie mehr Glykogen enthielten als die anliegenden Ruhezellen. Ein Anhalt für einen besonders hohen Verbrauch während eines bestimmten Stadiums der Mitose fand sich nicht. Für die Epidermis des 19 Tage alten Mäuseembryos beschreibt GROPE einen geringen Gehalt an Glykogen für die basalen Schichten der Epidermis bei gleichzeitiger lebhafter Zellteilung, während die oberen Lagen mehr Glykogen aber fast überhaupt keine Mitosen zeigten. Diese Verhältnisse gelten auch für die Epidermis der erwachsenen Maus, wie es BULLOUGH und EISA (32) 1950 schon beschrieben, während BERNARD (7, 8) 1879 nur bei wachsenden, aber nicht mehr bei erwachsenen Tieren Glykogen in der Epidermis nachweisen konnte. Diese Diskrepanz dürfte durch die verbesserte Färbemethode bedingt sein. Studien über die Glykogenverteilung im Haarfollikel bei der Maus wurden von BOLLIGER und McDONALD (11), bei der Ratte von JOHNSON und BEVELANDER (82) und HARDY (72), und beim Menschen von MONTAGNA et al. (92, 93) gemacht. Die Anordnung des Glykogens ist bei den verschiedenen Arten weitgehend übereinstimmend.

So ist die äußere Wurzelscheide sehr reich an Glykogen; es ist hier vorwiegend in den Fibroblasten abgelagert und MONTAGNA et al. (92) beschreiben eine Relation zwischen Zellgröße und Glykogengehalt, die sich direkt proportional verhalten sollen. Die äußere Wurzelscheide der Haarfollikel bei Ratte und Maus weist im Telogen (82) kein Glykogen mehr auf im Gegensatz zu der des menschlichen Haarfollikels, der auch im Telogen weiterhin Glykogen enthält (92). Leider ist über die mitotische Aktivität der äußeren Wurzelscheide nichts bekannt, so daß eine vergleichende Betrachtung entfällt. Innere Wurzelscheide und ihre Cuticula enthalten nur ganz wenig Glykogen; nach den Untersuchungen von Hans OHNACKER (95) ist die mitotische Aktivität in diesem Bereich auch nur spärlich. In den sich teilenden Matrixzellen des Bulbus konnte nie Glykogen nachgewiesen werden, während der distale Teil von Rinde, Mark und Cuticula, der sich an den Bulbus anschließt, wieder reich an Glykogen ist. Dieses verschwindet erst bei der Keratinisation und MONTAGNA et al. (92) nehmen an, daß es auch hier zur Energiegewinnung gebraucht wird.

SHIPMAN (105) studierte das Verhalten des Glykogens im Haarfollikel der Maus während eines Haarwachstumszyklus und machte die Feststellung, daß es im Anagen III erstmals in größeren Mengen nachweisbar ist. Seine Anhäufung nimmt dann noch bis ins Anagen V-VI weiter zu, um dann ganz plötzlich im Catagen zu verschwinden; ebenso ist es im Telogen nicht mehr nach-

weisbar, um dann zu Beginn des neuen Zyklus allmählich wieder zuzunehmen.

Hier ist ganz eindeutig der Zusammenhang zwischen mitotischer Aktivität und Glykogenablagerung zu erkennen, auch die letztere steigt im Anagen III langsam an, um im Anagen VI ihre größte Höhe zu erreichen. Man gewinnt den Eindruck, daß durch diese Maßnahme die für die Zellteilung notwendige Energie auf jeden Fall gesichert sein soll. Der Organismus trifft frühzeitig Maßnahmen, die Energiezufuhr zu gewährleisten, falls sie aus äußeren Gründen gestört sein sollte. Der normale Weg der Energiegewinnung erfolgt nach BULLOUGH (29,30) und GROPE (69) nicht über den Weg des glykolytischen Abbaus von Glukose und Glykogen, sondern über den Atmungsstoffwechsel, da die Energiebilanz des letzteren bedeutend günstiger ist als über den Umweg der Glykolyse. So zeigte GROPE (69) 1952, daß zur Bereitstellung des gleichen Energiebetrages, gemessen an Molekülen ATP, bei glykolytischem Stoffwechsel 6-mal mehr Glukose oder Glykogen verbraucht wird als beim Atmungsstoffwechsel und kommt deshalb zu dem Schluß, daß die Zellen bei Bedarf, wenn die Zufuhr von außen nicht genügt, durch Mobilisierung ihrer Kohlenhydratreserven den Energiebedarf decken können.

Der Zusammenhang zwischen mitotischer Aktivität und Glykogenablagerung ist also durchaus gegeben, wenn auch nach den Ausführungen von GROPE (69) das Glykogen als Reserve zur Energiegewinnung zu betrachten ist und nicht den üblichen Weg zur Unterhaltung der mitotischen Aktivität darstellt.

## 6. Versuch einer Deutung der Wirkungsweise der Nebennierenrindenhormone auf die mitotische Aktivität im Haarbulbus

Von den verschiedenen Auffassungen über die Wirkungsweise der Nebennierenrindenhormone auf das Haarwachstum erscheint die von BULLOUGH die wahrscheinlichste und vor allen Dingen die am besten experimentell fundierte. Er wies auf die Bedeutung des Kohlehydratstoffwechsels für die Energiegewinnung zur Unterhaltung der mitotischen Aktivität hin. Da sehr wahrscheinlich die Tätigkeit der Nebennierenrinde in Verbindung mit dem zentralen Prozeß der Energieproduktion der Zelle steht, der den Um- oder Abbau der Glukose bzw. des Glykogens ausmacht (29), kann die Wirkung der experimentell verabreichten Nebennierenrindenhormone sicherlich ebenfalls nur durch ihren Eingriff in den Kohlehydrathaushalt erklärt werden. Da die bisher bekannten Versuche über die Wirksamkeit der Nebennierenrindenhor-

mone auf die mitotische Aktivität eine Hemmung ergaben, glaubt BULLOUGH, daß sie durch die bekannte Eigenschaft der Corticosteroide, die periphere Kohlehydratverwertung zu hemmen, zu erklären sei.

Die vorliegenden Versuche zeigen aber nun eindeutig, daß die Nebennierenrindenhormone, d.h. vorwiegend die Glukocorticoide in bestimmten Dosen durchaus in der Lage sind, die mitotische Aktivität im Haarbulbus der weißen Maus zu erhöhen. Ebenso wird die haarwachstumsfördernde Eigenschaft der Glukocorticoide beim Menschen bei der Behandlung der Alopecia areata und totalis, wenn auch mit unterschiedlichen Erfolgen, therapeutisch ausgenutzt-

Es ist daher unwahrscheinlich, daß die Wirkungsweise der Nebennierenrindenhormone über den Kohlehydrathaushalt nur durch die Verminderung der peripheren Kohlehydratverwertung zu erklären ist.

BULLOUGH (30) weist aber weiter darauf hin, daß der eigentliche Mechanismus der Energiebildung in der Zelle, der für die mitotische Aktivität ausschlaggebend ist, noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist. Auch sind die Nebennierenrindenhormone sicherlich fähig, in mehr als einem Punkt in den Kohlehydrathaushalt der Zelle einzugreifen. Eine endgültige und sichere Aussage über den Wirkungsmechanismus der Nebennierenrindenhormone, bzw. der Glukocorticoide auf die mitotische Aktivität läßt sich deshalb noch nicht machen.

Es besteht aber sicher kein Zweifel an der Tatsache, daß die Corticosteroide über den Weg des Kohlehydrathaushaltes die mitotische Aktivität und damit auch das Haarwachstum sowohl hemmen wie auch fördern können. Nicht unerhebliche Faktoren sind dabei-- nach den Ergebnissen der vorliegenden Versuche - die verabreichten Dosen und die Dauer der Applikation.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Wirkung von Cortison (17-Oxy-11-Dehydrocorticosteronacetat), Prednisolon (Delta-1-Dehydro-Hydrocortison) und Desoxycorticosteron (Desoxycorticosteronglykosid) auf die Mitoserate im Haarbulbus der weißen Maus untersucht. Bei männlichen Mäusen im Alter von 22-23 Tagen wurde auf der kaudalen Rückenpartie durch mechanische Epilation ein neuer Haarzyklus induziert und am 12. Tag (Anagen VI) nach Beginn des induzierten Haarzyklus 2,1 mg, 1,0 mg, 0,5 mg, 0,1 mg und 0,05 mg Cortison, 0,4 mg, 0,2 mg, 0,1 mg, 0,02 mg, 0,01 mg und 0,005 mg Prednisolon und

0,05 mg, 0,025 mg, 0,0025 mg und 0,000815 mg Desoxycorticosteron, sowie 0,5 ml Physiologische Kochsalzlösung, 0,2 ml Ringerlösung und 0,2 ml Aqua dest. subkutan injiziert. Die Arretierung der Mitosen erfolgte mit der Dustin'schen-Colchizin-Methode.

Cortison erhöhte signifikant die Mitoserate im Haarbulbus der weißen Maus bei einer Dosis von 2,1 mg und erniedrigte sie bei 0,05 mg. Dosen von 0,1 mg, 0,5 mg und 1,0 mg hatten keinen Einfluß auf die Zahl der Mitosen.

Prednisolon in Dosen von 0,1 mg und 0,02 mg erhöhten die Mitosezahl im Haarbulbus. Keine Wirkung hatten Dosen von 0,4 mg, 0,2 mg, 0,01 mg und 0,005 mg Prednisolon.

Desoxycorticosteron in einer Dosis von 0,025 mg erhöhte signifikant die Mitoserate. Keinen Einfluß hatten Dosen von 0,05 mg, 0,0025 mg und 0,000815 mg.

Physiologische Kochsalzlösung von 0,5 ml erhöhte gerade die Mitosezahl. 0,2 ml zeigte keinen Einfluß.

Ringerlösung von 0,2 ml sowie

Aqua dest. 0,2 ml bewirkten eine signifikante Erniedrigung der Mitosezahl im Haarbulbus der weißen Maus.

TABELLE I

| Gruppe<br>und<br>Tier | Durchschnittl.<br>Zahl d. Mitos.<br>pro Bulbus<br>gezählte 200<br>Bulbi | G. A. M.<br>und<br>Standard-<br>abweichung | D.   | D. S.  | S. | Testsub-<br>stanz   |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|--------|----|---------------------|
| <hr/>                 |                                                                         |                                            |      |        |    |                     |
| G. I                  |                                                                         |                                            |      |        |    |                     |
| 1 a                   | 15,6                                                                    | 16,2 $\pm$ 0,207                           |      |        |    | 0,1 mg<br>Colcemid  |
| 1 b                   | 16,43                                                                   |                                            |      |        |    |                     |
| 1 c                   | 16,43                                                                   |                                            |      |        |    |                     |
| 1 d                   | 16,3                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| G. II                 |                                                                         |                                            |      |        |    |                     |
| 2 a                   | 17,6                                                                    | 17,3 $\pm$ 0,307                           | 1,1  | 1,028  | +  | 0,5 ml<br>0,9% NaCl |
| 2 b                   | 16,9                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| 2 c                   | 16,5                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| 2 d                   | 18,1                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| 2 e                   | 17,44                                                                   |                                            |      |        |    |                     |
| G. III                |                                                                         |                                            |      |        |    |                     |
| 3 a                   | 22,57                                                                   | 26,6 $\pm$ 2,88                            | 10,4 | 6,174  | +  | 2,1 mg<br>Cortison  |
| 3 b                   | 33,0                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| 3 c                   | 29,56                                                                   |                                            |      |        |    |                     |
| 3 d                   | 13,78                                                                   |                                            |      |        |    |                     |
| 3 e                   | 21,4                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| G. IV                 |                                                                         |                                            |      |        |    |                     |
| 4 a                   | 26,8                                                                    | 17,29 $\pm$ 5,645                          | 1,9  | 11,704 | -  | 1,0 mg<br>Cortison  |
| 4 b                   | 14,83                                                                   |                                            |      |        |    |                     |
| 4 c                   | 8,4                                                                     |                                            |      |        |    |                     |
| 4 d                   | 10,3                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| G. V                  |                                                                         |                                            |      |        |    |                     |
| 5 a                   | 18,19                                                                   | 15,92 $\pm$ 1,016                          | 0,28 | 2,446  | -  | 0,5 mg<br>Cortison  |
| 5 b                   | 14,9                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| 5 c                   | 14,0                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| 5 d                   | 12,8                                                                    |                                            |      |        |    |                     |
| 5 e                   | 16,57                                                                   |                                            |      |        |    |                     |

| Gruppe<br>und<br>Tier | Durchschnittl.<br>Zahl d. Mitos.<br>pro Bulbus<br>gezählte 200<br>Bulbi | G. A. M.<br>und<br>Standard-<br>abweichung | D.   | D. S. | S. | Testsub-<br>stanz   |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|-------|----|---------------------|
| <hr/>                 |                                                                         |                                            |      |       |    |                     |
| G. VI                 |                                                                         |                                            |      |       |    |                     |
| 6 a                   | 16,0                                                                    |                                            |      |       |    |                     |
| 6 b                   | 13,4                                                                    | $13,34 \pm 1,766$                          | 2,96 | 3,946 | -  | 0,1 mg<br>Cortison  |
| 6 c                   | 14,72                                                                   |                                            |      |       |    |                     |
| 6 d                   | 8,74                                                                    |                                            |      |       |    |                     |
| G. VII                |                                                                         |                                            |      |       |    |                     |
| 7 a                   | 12,6                                                                    |                                            |      |       |    |                     |
| 7 b                   | 13,4                                                                    |                                            |      |       |    |                     |
| 7 c                   | 10,0                                                                    | $12,11 \pm 0,645$                          | 4,09 | 1,704 | +  | 0,05 mg<br>Cortison |
| 7 d                   | 12,5                                                                    |                                            |      |       |    |                     |
| 7 e                   | 12,0                                                                    |                                            |      |       |    |                     |

Abkürzungen:

G. A. M. : Gesamtarithmetisches Mittel

D. : Differenz

D. S. : Doppelte Summe der Differenz

S. : Signifikanz

TABELLE II

| Gruppe<br>und<br>Tier | Durchschnittl.<br>Zahl d. Mitos.<br>pro Bulbus<br>gezählte 200<br>Bulbi | G. A. M.<br>und<br>Standard-<br>abweichung | D. | D. S. | S. | Testsub-<br>stanz  |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----|-------|----|--------------------|
| <hr/>                 |                                                                         |                                            |    |       |    |                    |
| G. I                  |                                                                         |                                            |    |       |    |                    |
| 1 a                   | 11,34                                                                   |                                            |    |       |    |                    |
| 1 b                   | 12,65                                                                   | $11,69 \pm 0,323$                          |    |       |    | 0,2 ml<br>Colcemid |
| 1 c                   | 11,32                                                                   |                                            |    |       |    |                    |
| 1 d                   | 11,4                                                                    |                                            |    |       |    |                    |

| Gruppe<br>und<br>Tier | Durchschnittl.<br>Zahl d. Mitos.<br>pro Bulbus<br>gezählte 200<br>Bulbi | G. A. M.<br>und<br>Standard-<br>abweichung | D.   | D. S. | S. | Testsub-<br>stanz      |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|-------|----|------------------------|
| <hr/>                 |                                                                         |                                            |      |       |    |                        |
| G. II                 |                                                                         |                                            |      |       |    |                        |
| 2 a                   | 12,78                                                                   |                                            |      |       |    |                        |
| 2 b                   | 11,73                                                                   |                                            |      |       |    |                        |
| 2 c                   | 11,17                                                                   | 11,32 $\pm$ 0,391                          | 0,37 | 1,428 | -  | 0,2 ml<br>0,9% NaCl    |
| 2 d                   | 12,6                                                                    |                                            |      |       |    |                        |
| 2 e                   | 11,33                                                                   |                                            |      |       |    |                        |
| G. III                |                                                                         |                                            |      |       |    |                        |
| 3 a                   | 12,75                                                                   |                                            |      |       |    |                        |
| 3 b                   | 10,0                                                                    | 10,62 $\pm$ 1,211                          | 1,07 | 3,068 | -  | 0,4 mg<br>Prednisolon  |
| 3 c                   | 9,2                                                                     |                                            |      |       |    |                        |
| G. IV                 |                                                                         |                                            |      |       |    |                        |
| 4 a                   | 10,2                                                                    |                                            |      |       |    |                        |
| 4 b                   | 10,53                                                                   |                                            |      |       |    |                        |
| 4 c                   | 11,01                                                                   | 10,56 $\pm$ 1,745                          | 1,13 | 4,138 | -  | 0,2 mg<br>Prednisolon  |
| 4 d                   | 11,0                                                                    |                                            |      |       |    |                        |
| 4 e                   | 10,1                                                                    |                                            |      |       |    |                        |
| G. V                  |                                                                         |                                            |      |       |    |                        |
| 5 a                   | 15,1                                                                    |                                            |      |       |    |                        |
| 5 b                   | 13,85                                                                   |                                            |      |       |    |                        |
| 5 c                   | 13,8                                                                    | 14,16 $\pm$ 0,24                           | 2,74 | 1,126 | +  | 0,1 mg<br>Prednisolon  |
| 5 d                   | 14,2                                                                    |                                            |      |       |    |                        |
| 5 e                   | 13,85                                                                   |                                            |      |       |    |                        |
| G. VI                 |                                                                         |                                            |      |       |    |                        |
| 6 a                   | 15,94                                                                   |                                            |      |       |    |                        |
| 6 b                   | 14,6                                                                    |                                            |      |       |    |                        |
| 6 c                   | 14,6                                                                    | 14,31 $\pm$ 0,588                          | 2,62 | 1,822 | +  | 0,02 mg<br>Prednisolon |
| 6 d                   | 12,88                                                                   |                                            |      |       |    |                        |
| 6 e                   | 13,53                                                                   |                                            |      |       |    |                        |

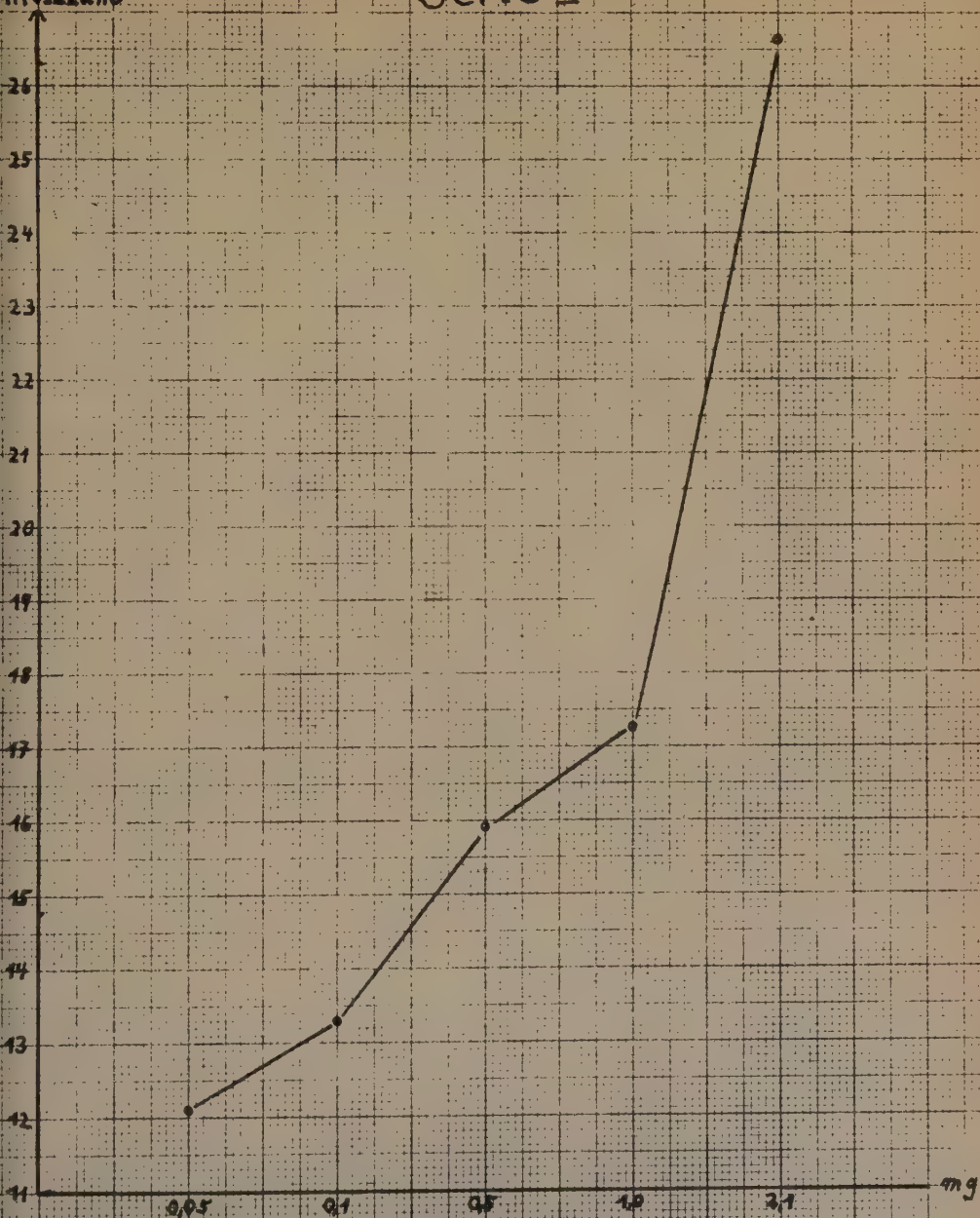
| Gruppe und Tier | Durchschnittl. Zahl d. Mitos. pro Bulbus gezählte 200 Bulbi | G. A. M. und Standardabweichung | D.   | D. S. | S. | Testsubstanz         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|-------|----|----------------------|
| <hr/>           |                                                             |                                 |      |       |    |                      |
| G. VII          |                                                             |                                 |      |       |    |                      |
| 7 a             | 11,19                                                       |                                 |      |       |    |                      |
| 7 b             | 9,0                                                         |                                 |      |       |    |                      |
| 7 c             | 9,6                                                         | 10,55 $\pm$ 0,595               | 1,14 | 1,836 | -  | 0,01 mg Prednisolon  |
| 7 d             | 11,0                                                        |                                 |      |       |    |                      |
| 7 e             | 12,1                                                        |                                 |      |       |    |                      |
| G. VIII         |                                                             |                                 |      |       |    |                      |
| 3 a             | 11,77                                                       |                                 |      |       |    |                      |
| 3 b             | 10,9                                                        | 10,9 $\pm$ 0,42                 | 0,79 | 1,486 | -  | 0,005 mg Prednisolon |
| 3 c             | 11,0                                                        |                                 |      |       |    |                      |
| 3 d             | 10,04                                                       |                                 |      |       |    |                      |

TABELLE III

| Gruppe und Tier | Durchschnittl. Zahl d. Mitos. pro Bulbus gezählte 200 Bulbi | G. A. M. und Standardabweichung | D.   | D. S. | S. | Testsubstanz        |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|-------|----|---------------------|
| <hr/>           |                                                             |                                 |      |       |    |                     |
| G. I            |                                                             |                                 |      |       |    |                     |
| 1 a             | 11,34                                                       |                                 |      |       |    |                     |
| 1 b             | 12,65                                                       | 11,69 $\pm$ 0,323               |      |       |    | 0,2 ml Colcemid     |
| 1 c             | 11,32                                                       |                                 |      |       |    |                     |
| 1 d             | 11,4                                                        |                                 |      |       |    |                     |
| G. II           |                                                             |                                 |      |       |    |                     |
| 2 a             | 8,4                                                         |                                 |      |       |    |                     |
| 2 b             | 9,87                                                        |                                 |      |       |    | 0,05 mg             |
| 2 c             | 12,46                                                       | 10,94 $\pm$ 1,131               | 0,75 | 2,908 | -  | Desoxycorticosteron |
| 2 d             | 9,57                                                        |                                 |      |       |    |                     |
| 2 e             | 14,3                                                        |                                 |      |       |    |                     |

Mitosenzahl

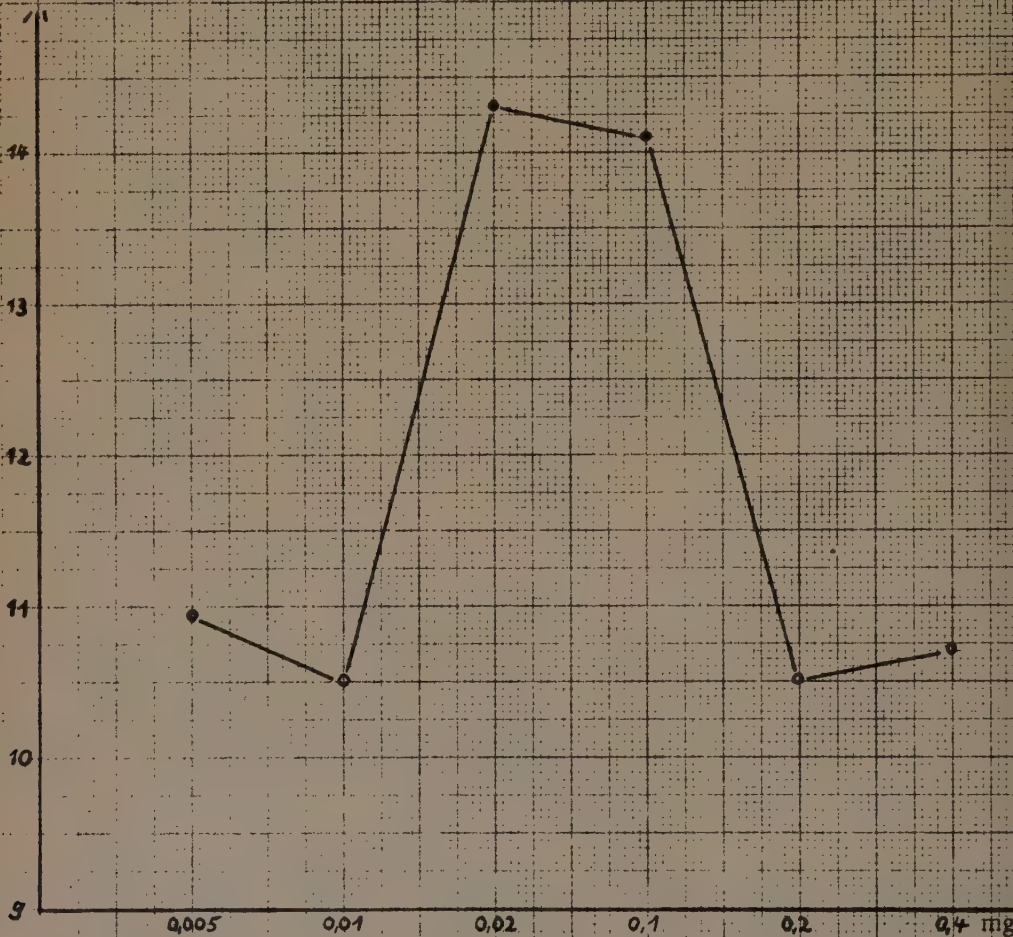
Serie I



Cortison

## Serie II

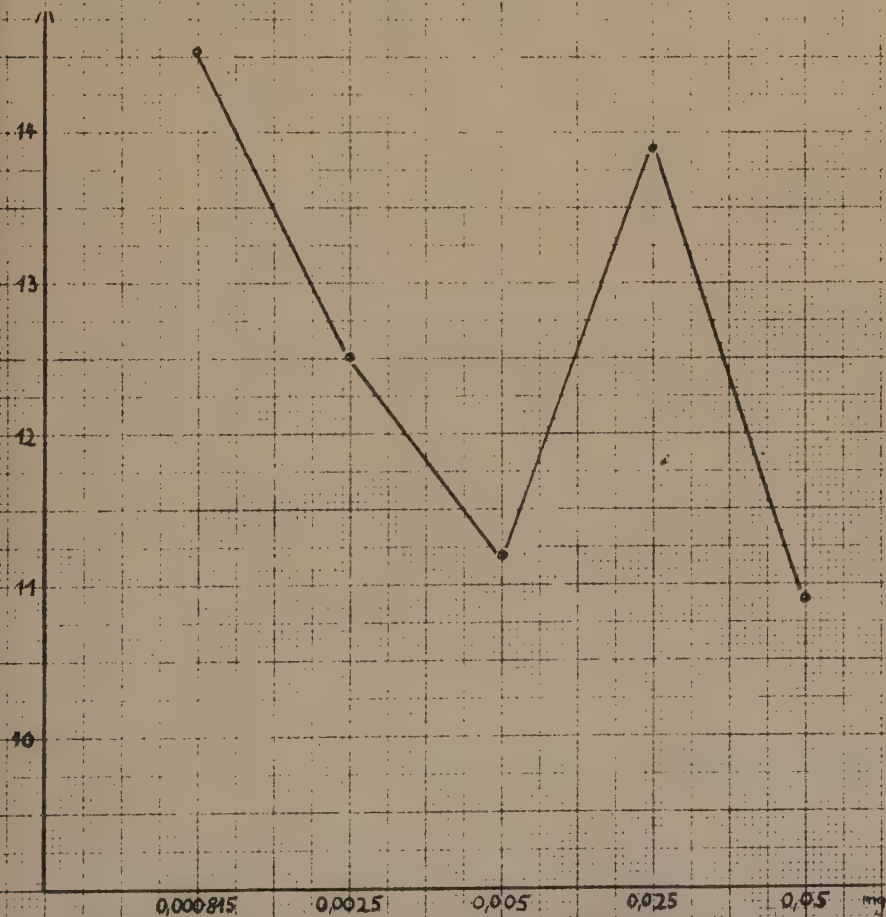
Mitosezahl



Prednisolon

Mitosezahl

Serie III



Desoxycorticosteron



| Gruppe<br>und<br>Tier | Durchschnittl.<br>Zahl d. Mitos.<br>pro Bulbus<br>gezählte 200<br>Bulbi | G. A. M.<br>und<br>Standard-<br>abweichung | D.   | D. S. | S. | Testsub-<br>stanz                |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|-------|----|----------------------------------|
| <hr/>                 |                                                                         |                                            |      |       |    |                                  |
| G. IV                 |                                                                         |                                            |      |       |    |                                  |
| 4 a                   | 11,48                                                                   |                                            |      |       |    |                                  |
| 4 b                   | 12,15                                                                   |                                            |      |       |    | 0,005 mg                         |
| 4 c                   | 10,29                                                                   | 11,23 $\pm$ 0,357                          | 0,46 | 1,36  | -  | Desoxycor-<br>ticosteron         |
| 4 d                   | 11,4                                                                    |                                            |      |       |    |                                  |
| 4 e                   | 10,85                                                                   |                                            |      |       |    |                                  |
| G. V                  |                                                                         |                                            |      |       |    |                                  |
| 5 a                   | 12,9                                                                    |                                            |      |       |    |                                  |
| 5 b                   | 13,1                                                                    |                                            |      |       |    | 0,0025 mg                        |
| 5 c                   | 11,37                                                                   | 12,53 $\pm$ 0,37                           | 0,84 | 1,386 | -  | Desoxycor-<br>ticosteron         |
| 5 d                   | 11,98                                                                   |                                            |      |       |    |                                  |
| 5 e                   | 13,3                                                                    |                                            |      |       |    |                                  |
| G. VI                 |                                                                         |                                            |      |       |    |                                  |
| 6 a                   | 14,0                                                                    |                                            |      |       |    |                                  |
| 6 b                   | 14,77                                                                   |                                            |      |       |    | 0,000815                         |
| 6 c                   | 17,69                                                                   | 14,52 $\pm$ 1,232                          | 2,83 | 3,11  | -  | mg Desoxy-<br>corticoste-<br>ron |
| 6 d                   | 11,2                                                                    |                                            |      |       |    |                                  |
| 6 e                   | 15,0                                                                    |                                            |      |       |    |                                  |
| G. VII                |                                                                         |                                            |      |       |    |                                  |
| 7 a                   | 8,7                                                                     |                                            |      |       |    |                                  |
| 7 b                   | 10,2                                                                    |                                            |      |       |    | 0,2 ml                           |
| 7 c                   | 8,94                                                                    | 9,45 $\pm$ 0,288                           | 2,17 | 1,222 | +  | Ringer-<br>lösung                |
| 7 d                   | 9,6                                                                     |                                            |      |       |    |                                  |
| 7 e                   | 9,8                                                                     |                                            |      |       |    |                                  |
| G. VIII               |                                                                         |                                            |      |       |    |                                  |
| 8 a                   | 7,78                                                                    |                                            |      |       |    |                                  |
| 8 b                   | 9,1                                                                     | 8,19 $\pm$ 0,32                            | 3,5  | 1,286 | +  | 0,2 ml                           |
| 8 c                   | 8,01                                                                    |                                            |      |       |    | Aqua dest.                       |
| 8 d                   | 7,87                                                                    |                                            |      |       |    |                                  |

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, E. : Reactions of the genital tissue to estrogens. Cold. Spr. Harb. Sym. Biol. 5, 104-110 (1957)
2. ANTOPOL, L. : The anatomy of follicles producing woolfibres with special reference to keratinization. Trans. Roy. Soc. Edinburgh 62, Pt. 1, 191-254 (1950).
3. AUBER, L. : Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 73, 262-265 (1950).
4. BAKER, B. L. : The relationship of the adrenal, thyroid and pituitary glands to the growth of hair. Ann. New. York Acad. Sci. Vol. 53, 690-707 (1950-1951).
5. BAKER, B. L. ; INGLE, D. J., LI, C. H. and EVANS, H. M. : Growth inhibition in the skin induced by parenteral administration of adrenocorticotropin. Anat. Record 102, 313-332 (1948).
6. BAKER, B. L. and WHITAKER, W. L. : Growth inhibition in the skin following direct application of adrenal and cortical preparations. Anat. Record 102, 333-348 (1948).
7. BERNARD, C. : De la matière glycogène considérée comme condition de développement de certains tissus chez le fœtus, avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie. Comp. Rend. des Séances de l'Acad. d. Sciences 48, 673-684 (1859).
8. BERNARD, C. : Leçons sur les phénomènes de la vie communs animaux et aux végétaux. II Librairie, J. B. Baillière et Fils, Paris, 72-74 (1879).
9. BLUMENFELD, C. M. : Periodic mitotic activity in the epidermis of the albino-rat. Science 90, 446-447 (1939)
10. BLUMENFELD, C. M. : Normal and abnormal mitotic activity. I. Comparison of periodic mitotic activity in epidermis, renal cortex and submaxillary gland of the albino-rat. Arch. Path. 33, 770-776 (1942).

11. BOLLIGER, A. and McDONALD, M. C. : Histological investigations of glycogen in skin and hair. *Austr. J. of exp. Biol. a. Med.* 27, 223-228 (1949).
12. BORODACH, G. S. and MONTAGNA, W. : Fat in skin of the mouse during cycles of hair growth. *J. invest. Dermatol.* 26, 229-232 (1956).
13. BORUM, K. : Hair pattern and succession in the albinomouse. *Acta Path. et Mikrobiol. Scand.* 34, 521-541 (1934).
14. BRACHET, J. : Le metabolisme de l'oeuf de grenouille pendant la mitose. *Arch. f. exp. Zellf.* 15, 46-53 (1934).
15. BRAUN-FALCO, O. FRENZ, O. : Über Veränderungen im Fettgehalt der Rattenhaut während des Haarzyklus. *Arch. klin. exper. Dermat.* (im Druck).
16. BRAUN-FALCO, O., THEISEN, H. : Über die Wirkung von Enzyminhibitoren auf das Haarwachstum bei Ratten. *Arch. klin. exper. Dermat.* 208, 317-324 (1959).
17. BRUES, A. M. : The effect of colchicine on regenerating liver. *J. Physiol.* 86, 63-64 (1936).
18. BULLOUGH, W. S. : Mitotic activity in the adult male mouse *mus musculus* L. A study of its relation to the oestrous cycle in normal and abnormal conditions. *Phil. Trans. Roy. Soc. London Ser. B. Biol. Sc.* 231, 453-516 (1946).
19. BULLOUGH, W. S. : Mitotic activity in the adult male mouse *mus musculus*. The diurnal cycles and their relation to waking and sleeping. *Proc. Roy. Soc. B.* 135, 212-233 (1948).
20. BULLOUGH, W. S. : The effects of experimentally induced rest and exercise on the mitotic activity of the adult male mouse *mus musculus* L. *Proc. Roy. Soc. B.* 135, 233-242 (1948).
21. BULLOUGH, W. S. : The relation between the epidermal mitotic activity and the blood-sugar level in the adult male mouse *mus musculus* L. *J. of exper. Biol.* 26, 83-99 (1949).

22. BULLOUGH, W. S. : The effects of high and low temperatures on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse *mus musculus* L.  
J. of exper. Biol. 26, 76-82 (1949).
23. BULLOUGH, W. S. : Age and mitotic activity in the male mouse *mus musculus* L.  
J. of exper. Biol. 26, 261-286 (1949).
24. BULLOUGH, W. S. : The action of colchicine in arresting epidermal mitosis.  
J. of exper. Biol. 26, 287-291 (1949).
25. BULLOUGH, W. S. : The effect of a restricted diet on mitotic activity in mouse.  
Brit. J. of Cancer 3, 275-282 (1949).
26. BULLOUGH, W. S. : The mitogenic actions of starch and oestrone on the epidermis of the adult mouse.  
J. Endocrinology 6, 350-361 (1950).
27. BULLOUGH, W. S. : Mitotic activity in the tissues of the dead mice and in tissues kept in physiological salt solutions.  
Exper. Cell Research 1, 410-420 (1950).
28. BULLOUGH, W. S. : The effects of restricted diets on epidermal mitotic activity in the mouse.  
Brit. J. of Cancer 4, 321-328 (1950).
29. BULLOUGH, W. S. : The energy relation of mitotic activity. Biol. Revs. Cambridge Phil. Soc. 27, 133-168 (1952)
30. BULLOUGH, W. S. : Hormones and mitotic activity. Vitamines and Hormones 13, 261-292 (1955).
31. BULLOUGH, W. S.,  
EBLING, F. J. : Cell replacement in the epidermis and sebaceous glands of the mouse. J. Anatomy 86, 29-34 (1952).
32. BULLOUGH, W. S.,  
EISA, E. A. : The diurnal variations in the tissue glycogen content and their relation to mitotic activity in the adult male mouse. J. of exper. Biol. 27-263 (1950).
33. BULLOUGH, W. S.,  
GREEN, H. N. : Shock and mitotic activity in mice. Nature (London) 164, 795-799 (1949).

34. BULLOUGH, W. S.,     The energy relation of mitotic activity in adult  
    JOHNSON, M. :       mouse epidermis. Proc. Roy. Soc. B. 138, 562-575  
                            (1951).
35. BULLOUGH, W. S.,     Epidermal mitotic activity and oxygen tension.  
    JOHNSON, M. :       Nature (London) 167, 488-495 (1951).
36. BULLOUGH, W. S.,     Energy relation of mitotic activity in mouse hair  
    LAURENCE, E. :       bulb. Nature (London) 178, 266-367 (1956).
37. BULLOUGH, W. S.,     The mitotic activity of the follicle, in: The Biolo-  
    LAURENCE, E. :       gy of Hair Growth, Chapt. 8, 171-187, Aacd. Press  
                            New York, hrsg. v. W. Montagna u. R. A. Ellis,  
                            (1958).
38. BUTCHER, E. O. :     The hair cyclus in the albino rat. Anat. Record  
                            61, 5-13 (1934).
39. BUTCHER, E. O. :     Hair growth in the renalectomized and adrenalecto-  
                            mized thyroxin treated rats.  
                            Am. J. of Physiol. 120, 427-434 (1937).
40. BUTCHER, E. O. :     Development of the pilary system and the replace-  
                            ment of hair in mammals.  
                            Ann. New York Acad. Sci. 53, 508-516 (1951).
41. BUTCHER, E. O.,     The influence of the tissue fluid on hair growth.  
    GROKOEST, A. W. :     Growth 5, 175-181 (1941).
42. BUTCHER, E. O.,     The relation of the adrenal to the retarded hair  
    Richards, R. A. :     growth in underfeld albino rats. Endocrinolgy 25,  
                            787-792 (1939).
43. CARLETON, A. :     A rhythmical periodicity in the mitotic division  
                            of animal cells.  
                            J. Anat. (London) 68, 251-263 (1934).
44. CASTOR, W. C.,     The local action of adrenocortical steroids on epi-  
    BAKER, B. :       dermis and connective tissue of the skin. Endocri-  
                            nology 47, 234-241 (1950).
45. CHASE, H. B. :     Growth of the hair. Physiol. Rev. 34, I, 113-126  
                            (1954).

46. CHASE, H. B. : The physiology and histochemistry of hairgrowth. The j. of Cosmetics Chemistry 6, N.I., 9-14 (1955).
47. CHASE, H. B. ,  
MONTAGNA, W. ,  
MALONE, J. D. : Changes in the skin in relation to the hair growth cycle. Anat. Record 116, 75-81 (1953).
48. CHASE, H. B. ,  
RAUGH, H. and  
SMITH, V. : Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse. Physiol. Zool. 24, 1-8 (1951).
49. COLLINS, H. H. : Studies of normal moult and of artificially induced regeneration of pelages in perimyseus. J. exper. Zool. 27, 73-93 (1919).
50. COOPER, C. K. ,  
FRANKLIN, H. C. : Mitotic rythm in the epidermis of the mouse. Anat. Record. 78, 1-8 (1940).
51. DAVID, L. T. : Studies on the expression of genetic hairlessness in the house mouse mus musculus, I. Skin fold. II. Precocious hair regeneration. III. Reactions to benzyl mercaptan. IV. Skin grafts and parabiosis. J. exper. Zool. 68, 501-518 (1934).
52. DIEKE, S. H. : The effects of removing various endocrine glands on the hair cycles of black rats. Endocrinology 42, 315-319 (1948).
53. DILLAHA, C. J. ,  
ROTHMAN, St. : Treatment of Alopecia areata totalis and universalis with cortisone Acetate. J. invest. Dermatol. 18, 5-6 (1952).
54. DRY, F. W. : The coat of the mouse (mus musculus). J. Genet. 16, 287-340 (1926).
55. DUNLOP, D. M. : Brit. Med. J. 2, 1263 (1955).
56. DURWARD, A. and  
RUDALL, K. M. : Studies on hair growth in the rat. J. Anat. (London) 83, 325-335 (1949).
57. DURWARD, A. and  
RUDALL, K. M. : Experiments on hair growth in the rat. J. Anat. (London) 84, 66-74 (1950).

58. DUSTIN, A. P. : Contribution à l'étude de l'action des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales, action de la colchicine sur le sarcome greffé, type Croker, de la souris. Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique 14, 187-502 (1934).
59. DUSTIN, A. P. : A propos des applications des poisons caryoclasiques à l'étude des problèmes de pathologie expérimentale, de cancerologie et de l'endocrinologie. Arch. exper. Zellforschung 22, 395-407 (1939).
60. ENGEL, F. L. : Studies on the nature of the protein catabolic response to adrenal cortical extract. Accentuation by Insulin hypoglycemia. Endocrinology 45, 170-177 (1949).
61. FIEGEL, G. : Die Sofortbehandlung lebensbedrohlicher Zustände mit NNR-Steroiden. Die Medizinische 10, 409-411 (1958).
62. FRASER, D. A. : The development of the skin of the back of the albino rat until the eruption of the first hairs. Anat. Record 38, 203-224 (1928).
63. FRASER, A. S. : Growth of the mouse coat. J. exper. Zool. 117, 15-29 (1951).
64. FUKUYAMA, K.,  
BAKER, B. L. : The comparative potency of hydrocortisone analogs in suppressing growth of hair in the rat. J. invest. Dermatol. 31, 327-330 (1958).
65. GIBBS, H. F. : A study of the postnatal development of the skin and hair of the mouse. Anat. Record 80, 61-81 (1941).
66. GIOVANNINI, S. : De la régénération des poils après l'épilation. Arch. mikroskop. Anat. Berlin 36, 528-564 (1890).
67. GHADIALLY, F. N., Effect of adrenal hormones and adrenalectomy on mitotic activity. Brit. J. exper. Path. 38, 100-110 (1957).
68. GREEN, H. N. and  
GHADIALLY, F. N. : Relation of shock, carbohydrate utilization and cortisone to mitotic activity in the epidermis of the adult male mouse. Brit. Med. J. I, 496-498 (1951).

69. GROPE, A. : Glykogen und Mitose.  
Zeitschrift für Zellforschung 53, 433-452 (1952).
70. HADDOW, A., ELSON, L. A., ROE, E. M. F., RUDALL, K. M. and  
TIMMIS, G. M. : Artificial production of coat colour. Nature (Lon-  
don) 155, 379-381 (1945).
71. HADDOW, A. and RUDALL, K. M. : Artificial coat colouration and the growth of hair.  
Endeavour 4, 141-147 (1945).
72. HARDY, M. H. : The histochemistry of hair follicle in the mouse.  
Am. J. of Anat. 90, 285-338 (1952).
73. HARTMANN, F. A., BROWELL, K. A. and LOCKWOOD, J. E. : Studies indicating the function of cortin. Endocrino-  
logy 16, 521-529 (1932).
74. HASKIN, D., LASKER, N. and RITHMAN, St. : Some effects of ACTH, Cortisone, Progesterone  
and Testosterone on sebaceous glands in the white  
rat.  
J. invest. Dermatol. 20, 207-211 (1953).
75. HARVEN, de, E. : Action de la colchicine et des certaines hormones  
corticosurrenaliennes sur les mitoses des follicules  
pileux du rat.  
Rev. belge Path. et Méd. exp. 25, 277-285 (1956)
76. HEILMANN, F. R., KENDALL, E. C. : The influence of XI-dehydro-17-hydroxycortico-  
sterone (compound E) on the growth of a malignant  
tumor in the mouse. Endocrinology 34, 416-420  
(1944).
77. HIGGINS, G. M., WOODS, K. A. and BENET, W. S. : The influence of cortisone (compound E) upon the  
growth of a transplanted rhabdomyosarcoma in  
CH3 mice. Cancer Research 10, 203-209 (1950).
78. INGLE, D. J. : The biologic properties of cortisone. A review.  
J. clin. Endocrinol. 10, 1312-1354 (1950).
79. INGLE, D. J. and KUIZENGA, M. H. : The relative potency of some adrenal cortical  
steroids in the musculowork test. Endocrinology 36,  
213-226 (1945).

80. INGLE, D. J.,           The effect of cortisonacetat upon growth of the Wal-  
PRESTRUD, M. C.,       ker rat carcinoma and upon urinary non-protein  
RICE, K. L. :           nitrogen, sodium chloride and potassium.  
                              Endocrinology 46, 510-513 (1950).
81. JOHNSON, E. :        Quantitative studies of hair growth in the albino  
                              rat. I. Normal males and females. II. The role  
                              of the adrenal glands. J. Endocrinology 16, 337-  
                              368 (1958).
82. JOHNSON, P. L. and   Glycogen and Phosphatase in the developing hair.  
BEVELANDER, G. :       Anat. Record 95, 193-220 (1946).
83. KENDALL, E. C. :     The function of the adrenal cortex. Proc. Staff Meet.  
                              Mayo Clinic 15, 297-304 (1940).
84. KUIZENGA, M. H.,    The effect of 17-hydroxy-11-dehydrocorticostero-  
NELSON, J. W. and     ne on the growth of young adrenalectomized rats.  
INGLE, D. J. :           Am. J. Physiol 139, 499-503 (1943).
85. KÜNTZEL, A.,        Über den Bau der Haarwurzel bei Papillenhaaren  
VAGO, C., SEITZ, A. :   und Kolbenhaaren. Collegium 11, 85-96 (1937).
86. LEBLOND, C. P. and   The constant renewal of the intestinal epithelium  
STEVENS, D. E. :       in the albino rat. Anat. Record 100, 357-377 (1948).
87. LITS, F. J. :        Contribution á l'étude des réactions cellulaires  
                              provoquées par la colchicine. Compt. Rend. Soc.  
                              des Biol. 115, 1421-1423 (1934).
88. LORD, E. :           The use of range in place of standard deviation in  
                              the t-test. Biometrika (London) 34, 41-67 (1947)
89. MEITES, J. :         Counteraction of cortisone inhibition of body, hair-  
                              growth and thymusgrowth by vitamine B<sub>12</sub> and  
                              aureomycin. Proc. of the Soc. exper. Biol. a. Med.  
                              78, 692-695 (1951).
90. MOHN, M. P. :        The effect of different hormonal states on the  
                              growth of hair in rats: The Biology of Hair Growth,  
                              Chapt. 15, 335-398, Acad. Press New York, hrsg.  
                              v. W. Montagna u. R. A. Ellis (1958).

91. MONTAGNA, W. : The Structure and Function of Skin. Academic Press New York 1956.
92. MONTAGNA, W., CHASE, H. B. and HAMILTON, J. B. : The distribution of Glycogen and Lipids in human skin. *J. invest. Dermatol.* 17, 147-158 (1951).
93. MONTAGNA, W., CHASE, H. B. and LOBITZ, W. C. : Histology and Cytochemistry of human skin. The distribution of Glycogen and the epidermis hair-follicles sebaceous glands and eccrine sweat glands. *Anat. Record* 11, 231-248 (1952).
94. MOTTRAM, J. C. : Effect of change of coat on the growth of epidermal warts in mice. *Nature (London)* 155, 729-730 (1945).
95. OHNACKER, Hans: Über die mitotische Aktivität im Haarfollikel während eines Haarzyklus bei Albinomäusen. Inaug. Dissertation, Mainz, 1960
96. OHNACKER, Helmut: Über die mitotische Aktivität in Epidermis und äußerer Wurzelscheide während eines Haarzyklus bei Albinomäusen. Inaug. Dissertation, Mainz, 1960.
97. ORTIZ-PICON, J. - M. : Über Zellteilungsfrequenz und Zellteilungsrythmus in der Epidermis der Maus. *Ztschr. Zellforschung* 19, 488-509 (1953).
98. PABST, M. L., SHEPARD, R. and KUIZENGA, M. H. : Comparison of liver-glycogen deposition and work performans teste tests for the bio-assay of adrenal cortex hormones. *Endocrinology* 41, 55-65 (1947).
99. RALLI, E. P. and GRAEF, : Stimulating effect of adrenalectomy on hair growth and melanine deposition in black rats, fed diets adequate and defidient in the filtrate factors of vitamine B. *J. of Endocrinology* 32, 1-12 (1943).
100. RAGAN, C., POOTZ, C. M., MYER, K., BLUNZ, J. and LOTTES, R. : The effect of ACTH and Cortisone in connective tissue. *Bull. New. York Acad. Med.* 26, 251-258 (1950).

101. RONY, H. R.,           Pattern of hair growth cycles in the coloured rabbit  
COHEN, D. M. and       and their modification by experimental means.  
SCHAFFNER, J. :       J. invest. Dermatol. 21, 313-319 (1953).
102. SEGALL, A. :       Über die Entwicklung und den Wechsel der Haare  
beim Meerschweinchen (*Cavia cobaya* Schreb).  
Arch. mikroskop. Anat. (Berlin) 91, 218-291 (1918).
103. SENTIN, P. :       Action de la colchicine sur la division cellulaire  
au cours du développement du Triton. Montpellier  
Méd. 21-22, 491-492 (1942).
104. SENTIN, P. :       Action expérimentale de la colchicine sur la mito-  
se chez quelques batraciens anoures à l'état adulte  
et au cours du développement. Montpellier Méd  
21-22, 494-495 (1942).
105. SHIPMAN, M. :       Thesis, Brown University, zit. nach Chase, H. B.  
1954, Nr. 45 ds. Verz.
106. SCHMITT, G. :       Ein Beitrag zur Substitutionstherapie in der Chirur-  
gie mit Prednisolon-Natrium-Succinat. Die Medi-  
zinische 3, 128-129 (1959).
107. STOERK, H. C. and Adrenal cortical activity in relation to lymphoid  
SOLOTOROVSKY, M. : tissue and to immune bodies. Am. J. Path. 26,  
708-709 (1950).
108. STONER, H. B. and Studies of the role of the adrenal cortex in Adeno-  
GREEN, H. N. : sine Triphosphate shock. Brit. J. exper. Path. 31,  
603-614 (1950).
109. TROTTER, M. :       Hair growth and shaving, Anat. Record 37, 373-  
379 (1928).
110. VERZAR, F. and       Reversal of glycogenetic to glycogenolytic action  
WANG, F. C. : of Desoxycorticosteron in rats. Nature (London)  
165, 114-115 (1950).
111. WANG, F. C. and       Comparison between glucogenetic property of Des-  
VERZAR, F. : ooxycorticosteron, 11-dehydro-17-Hydrocorticoste-  
ron (compound E) and adrenal cortical extract.  
Am. J. Physiol. 263-268 (1949).

112. WELLES, B. B. and KENDALL, E. C. : The influence of corticosterone and C-17-hydroxy-dehydrocorticosterone (compound E) on somatic growth.  
Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 15, 324-328 (1940).
113. WHITEAKER, W. L., BAKER, B. L. : Inhibition of hair growth by cutaneous application of certain adrenal cortical preparatins. Science 108, 207-209 (1948)
114. WHITELEY, H. J. : The effect of adrenalectomy and adrenocortical hormones on the hair growth cycle in the rabbit and rat. J. of Endocrinology 167-175 (1958).
115. WINTER, C. A., SILBER, R. H. and STOERK, H. C. : Production of reversible hyperadreno-cortinism in rats by prolonged administration of cortisone. Endocrinology 47, 60-72 (1950).
116. WOLBACH, S. B. : The hair cycle of the mouse and its importance in the study of sequences of experimental carcinogenesis.  
Ann. New York Acad. Sci. 53, 517-536 (1951).
117. ZEUTHEN, E. : Respiration and Cell division in eggs of the sea-urchin, Psammechinus miliaris. Nature (London) 160, 577-578 (1947).

Für die freundliche Überlassung des Themas, die Unterstützung und Beratung bei den experimentellen Arbeiten und die Übernahme des Referates möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. O. Braun-Falco, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik, meinen herzlichsten Dank aussprechen.



Herrn Prof. Dr. med. E. Keining, Direktor der Universitäts-  
Hautklinik, spreche ich für die wohlwollende Förderung und die  
Übernahme des Korreferates meinen verbindlichsten Dank aus.



## LEBENS LAUF

Am 1. I. 1934 wurde ich, Ortrud Wiegel, als Tochter des Gastwirts Gustav Wiegel und seiner Ehefrau Maria, geb. Kiefer in Bad-Kreuznach geboren.

Von 1940-1944 besuchte ich die Grundschule und von 1944-1953 das Staatliche Oberlyzeum für Mädchen in Bad-Kreuznach. An dieser Schule legte ich am 28. II. 1953 die Reifeprüfung ab.

Am 5. IV. 1953 immatrikulierte ich mich in der Medizinischen Fakultät der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. 1955 bestand ich das Physikum, 1958 legte ich das Staatsexamen, ebenfalls an der Universität Mainz ab.

In meiner zweijährigen Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 10 Monate an der Universitäts-Hautklinik Mainz, anschließend 6 Monate im Sanatorium für Herz- und Kreislauferkrankungen der Landesversicherungsanstalt in Bad-Münster am Stein.

Seit dem 1. IV. 1960 bin ich auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Mechernich/Eifel tätig.





